

BIBLIOTHEEK
LEESMUSEUM
AMSTERDAM.

Afd.

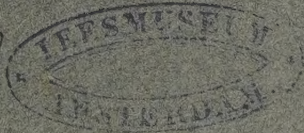
N^o.

Gen
5246

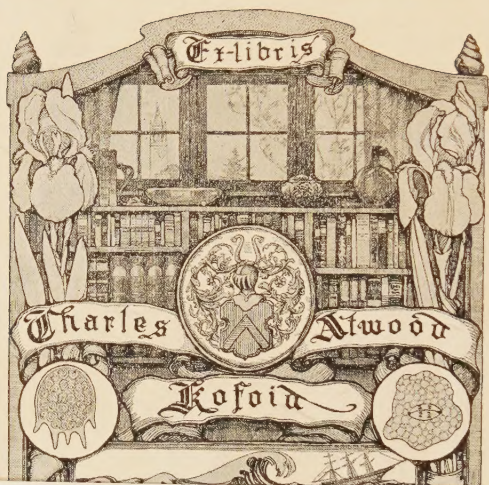
5246

THESIS. GRONINGEN. 1919
OVER ACANTHOSIS NIGRICANS
EN DE NAEVI CUTANEÏ

DOOR K. LEDEL



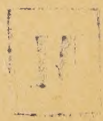
C. A. M. 1919



5246



Gift
of Mr. William Wreden



LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
360 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

OVER ACANTHOSIS NIGRICANS
== EN DE NAEVI CUTANEÏ. ==



OVER ACANTHOSIS NIGRICANS — EN DE NAEVI CUTANEÏ —

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVER-
SITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-
MAGNIFICUS DR. J. F. VAN BEMMELEN, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
MAANDAG 17 MAART 1919, DES NAMIDDAGS 4 UUR,

DOOR

KLAAS EDEL,
GEBOREN TE BEEMSTER.

M. DE WAAL. — 1919. — GRONINGEN.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

AAN MIJNE VROUW.

Door de omstandigheden mij bevindende in het Noorden des Lands, was het beschikt, dat ik bij de verdediging van mijn proefschrift niet zou staan tegenover U, Hoogleeraren der Amsterdamsche Hoogeschool, van wie ik mijne wetenschappelijke en practische opleiding mocht ontvangen en waarvoor ik U te dezer plaatse mijn oprechten hartelijken dank betuig. In zonderheid denk ik hierbij aan U, Hooggeleerde MENDES DA COSTA, voor de gelegenheid, die gij mij na mijn arts-examen hebt geboden om mij op dermatologisch en venereologisch gebied nader te bekwamen.

Als vreemdeling in de Groninger Universiteit past mij een des te grooter erkentelijkheid jegens U, Hooggeleerde REDDINGIUS, hooggeachte Promotor, voor de bizondere welwillendheid, waarmede gij mij steeds zijt tegemoet getreden en voor den steun dien ik van U mocht ontvangen. De omstandigheid, een dermatologisch onderwerp in een sfeer van pathologische anatomie te kunnen bewerken, zal steeds aan het eerste ten goede komen. Ik acht mij daarom gelukkig die gelegenheid bij U te hebben aangetroffen.

Ook U, vriend MIEREMET, prosector, ben ik grooten dank verschuldigd voor raad en daad, waarmede gij mij ter zijde hebt willen staan, zoo dikwijls ik dien behoefde. En evenzeer richt ik een woord van dank aan U, Mejuffrouw VAN AKEN, voor de laboratoriumdiensten, welke gij mij hebt bewezen.

Ten slotte wil ik hier vermelden de vriendschap, die gij, zeergeleerde SCHOO, steeds jegens mij hebt getoond en de bereidwilligheid, waarmede gij Uw laboratorium en sectiekamer in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam voor mij hebt opengesteld. De leerrijke omgang met U is voor mij steeds een hoog genot geweest.

INHOUD.

	Blz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I. Acanthosis Nigricans	4
A. Historisch overzicht	4
B. Eigen waarneming van een patiente met acanthosis nigricans	19
C. Differentiaal diagnostiek	25
D. Vergelijkende beschouwingen tusschen acanthosis nigricans en naevi lineares	29
HOOFDSTUK II. Naevi.	37
A. Algemeene beschouwingen	37
B. Historisch overzicht van het naevuscellen vraagstuk	41
C. Materiaal	56
D. Methoden	57
E. Eigen onderzoek.	63
F. Gevolgtrekkingen.	77
EIND-BESCHOUWINGEN	87

INLEIDING.

Acanthosis nigricans is de naam voor een zeldzame huidziekte, waarvan slechts een beperkt aantal gevallen tot heden beschreven is. Nu eens op lateren leeftijd, dan weer in de jeugd, tot zelfs in de prilste jeugd, ontstaan somtijds vrij acuut, in enkele maanden, op verschillende plaatsen van de huid eigenaardige afwijkingen. Prodromaalverschijnselen bestaan zelden; een enkele maal werd jeuk, een gevoel van branden of een voorafgaand eczeem beschreven. Het begin der veranderingen bestaat in een verdikking van de huid, waardoor deze ruwer aanvoelt, evenwel niet schilfert en de huidveldjes duidelijker te voorschijn treden. Men zou den toestand met *lichenificatie* der huid kunnen vergelijken. In de meeste gevallen gaat dit gepaard met een pigmentatie, welke wisselt van geel-bruin tot zwart. Bij deze verandering blijft het niet. Op verschillende plaatsen krijgt de verdikking een meer wratachtig karakter, dat of vlak of meer vertakt papillomateus-condylomateus is. Deze woekeringen staan nu eens aaneengesloten in velden of rijen, dan weer meer verspreid. De aandoening is meestal gegeneraliseerd, niet universeel en tusschen de aangetaste plekken vertoont de huid een normale kleur. Het kan evenwel tot een universeele uitbreiding komen, voornamelijk wat de pigmentatie betreft. Dan is het geheele lichaam donkerder gekleurd; enkele plaatsen, waar de woekeringen zetelen, in nog weer sterker mate. Dikwijls is de aandoening niet tot de

huid beperkt, doch vertoonen ook de slijmvliezen papillaire woekeringen. We vinden ze dan op de tong, het maagslijmvlies, de gehemeltebogen, zelfs tot op de epiglottis. Ook op de binnenzijde der labia majora zijn ze beschreven. Op het slijmvlies ontbreekt de pigmentatie. Uit de litteratuur blijkt, dat een belangrijk deel der gevallen gepaard ging met de aanwezigheid van een malignen tumor, meestal gezeteld in de buikorganen. Bij andere patienten, die eveneens aan deze huidziekte leden, was niets te vinden, wat zou kunnen wijzen op kwaadaardige gezwelvorming; hun gezondheidstoestand was volkomen in orde.

Een geval, behoorende tot deze tweede categorie, werd door Prof. REDDINGIUS waargenomen op de polikliniek voor huid- en geslachtsziekten en aan mij ter bewerking afgestaan. Hoewel de huidaandoening bij deze patiente in hare uitbreiding, zoowel als in haar voorkomen overeen komt met de beschrijvingen en afbeeldingen, welke achtereenvolgens in verschillende tijdschriften over *acanthosis nigricans* zijn gepubliceerd en we dit geval zonder twijfel mogen rekenen tot de ziekte van dien naam, viel toch onmiddellijk de gelijkenis op, welke de afwijking vertoonde met het beeld van een *naevus linearis*. Wanneer men de stereoscopische fotografieën van onze patiente (N^o. I en II) vergelijkt met afbeeldingen, welke in de verschillende monografieën en leerboeken van *naevi lineares* te vinden zijn, zal men hiermee moeten instemmen. Het toeval wilde dat terzelfdertijd op het college kon worden voorgesteld een jongen met een *naevus linearis*, van wien ik eveneens een opname maakte (N^o. III). De streepsgewijze uitbreiding, welke de photo te zien geeft, komt, hoewel veel minder omvangrijk, overeen met die bij de eerste patiente.

Een en ander werd aanleiding voor mij tot een nadere bestudeering van hetgeen tot dusverre van *acanthosis nigricans* en de *naevi lineares* was bekend geworden. Toen mij bleek

dat er werkelijk een zeer sterke overeenkomst tusschen beide bestond, was het aangewezen na te gaan tot welke ziektegroep deze aandoeningen wel moesten behooren: òf tot die, waarin *acanthosis nigricans* een plaats had gevonden en waarvan de *ichthyosis* een der hoofdvertegenwoordigers is, òf tot de naevusgroep, waarin de *naevus linearis* tot dusver was ingedeeld. Daarvoor was het noodzakelijk dat ik die beide ziektegroepen nader ging beschouwen en dus ook het gebied der naevi betrad. Tot goed begrip van de onderlinge verhouding der naevi, ook wat betreft hun microscopischen bouw, moest ik studie maken van het vraagstuk over de herkomst der naevuscellen. Daartoe heb ik een aantal naevi van uiteenlopende soort, afkomstig van het cadaver, uitvoerig bewerkt. Op deze wijze trachtte ik, aan de hand van eigen onderzoek, een oordeel te kunnen uitspreken over de samenstelling der naevusgroep. Pas daarna kon ik mij in staat achten de bovengenoemde, mij zelf gestelde vraag te beantwoorden.

Dat dit geheele onderwerp vatbaar is voor een nog veel uitvoeriger studie, dan ik hieraan gaf, daarvan ben ik mij volkomen bewust. De beperkte tijd, dien ik beschikbaar had, is oorzaak, dat mijn onderzoek, meer speciaal over de genese der naevuscellen, van bescheiden aard is geweest. Een vergelijkende studie van de oog- en huidmelanomen voor een grondige bespreking van het standpunt van RIBBERT, heb ik wegens tijdgebrek niet kunnen uitvoeren. Evenmin kon ik mij verdiepen in een onderzoek van eenige beteekenis naar KROMPECHERS vondsten in parotis-tumoren. Toch hangt dit alles nauw samen met het naevusvraagstuk. Ik heb mij moeten bepalen tot het voor mijn doel noodzakelijke in deze uiterst belangwekkende kwestie. Van de leemten in mijn werk kan niemand meer overtuigd zijn, dan ik zelf.

HOOFDSTUK I.

Acanthosis nigricans.

A. HISTORISCH OVERZICHT.

In het jaar 1890 werd door S. POLLITZER, destijds assistent van UNNA, bij een vrouwelijke patiente van 62 jaar een huidziekte waargenomen en beschreven, welke vóór dien tijd onbekend scheen ¹⁾. De afwijking bestond in huidwoekeringen gepaard met huidverkleuring. Niet overal waren deze woekeringen gelijkvormig. Op sommige gedeelten van de huid was slechts sprake van een scherper uitkomen der huidveldjes, gescheiden door diepere huidgroefjes. POLLITZER noemde dit *status ichthyosioïdes*. Elders waren de verhevenheden veel aanzienlijker: somtijds gesteeld of voorzien van een secundair vertakt oppervlak; hier sprak POLLITZER van een *status condylomatoides* of *status verruciformis*. De aangetaste plaatsen waren in hoofdzaak de mondhoeken, de hals, de oksels, de plooiën onder de mammae, de buikhuid, de genito-cruraalstreek, de groote schaamlippen, de rugzijde van hand en vingers. Behalve de huid vertoonde het slijmvlies aan de binnenzijde der lippen en wangen, dat van de tong en de mond-keelholte eveneens excrescenties. Terwijl de aangetaste huid gepigmenteerd was,

¹⁾ Internat. Atlas für Seltene Krankheiten Heft IV. Tafel X en XI.

welke pigmentatie wisselde van een geel-bruine tint tot een bijna zwarte, waren de papillomateuse deelen van het slijmvlies bleekrood van kleur.

Microscopisch werden verschillende stukjes huid onderzocht. Men vond in de lederhuid van de preparaten, welke macroscopisch de minste woekering te zien gaven (status ichthyosioïdes), de bloed- en lymphvaten verwijd, benevens een geringe cellige infiltratie; daartusschen opvallend veel mest- en pigmentcellen. De stekellaag van het epitheel was hypertrophisch, bevatte een geringe hoeveelheid leucocythen, doch zeer veel bruin pigment. De opvolgende korrellaag was verdikt. Het basale gedeelte van de hoornlaag was van normale breedte, het bovenste evenwel verdikt, waardoor het macroscopisch ichthyotisch aanzien werd veroorzaakt.

Aan de condylomateuse gedeelten waren de ontstekingsverschijnselen in de lederhuid nog sterker uitgesproken, n.l. sterke verwijding der bloedvaten, benevens veel belangrijker ophooping van leucocythen onder het epitheel. De hoofdverandering was hier echter de *zeer sterke woekering van de stekellaag*. Evenals men dit bij de spitse condylomen aantreft, waren ook hier de papillen als 't ware zijdelings samengedrukt en gereduceerd tot fijne draadvormige stromabundeltjes, die naar boven reikten in de vingervormig uitgestulpte opperhuid.

De meer wrachtige woekeringen vertoonden eveneens een sterke hypertrophische stekellaag, met daaronder de afgeplatte papillen. In de stekellaag zag POLLITZER concentrisch gerangschikte nesten van epitheelcellen, soms met verhoord centrum.

Micro-organismen konden niet worden aangetoond.

Van de aandoening zelve ondervond de patiente subjectief niet veel hinder, behoudens een pijnlijk gevoel in den mond. De algemeene toestand liet echter veel te wenschen over. Er

ontstonden oedemen aan de voeten en vochtophooping in de buikholte. Ze vermagerde en stierf, terwijl gedurende de laatste dagen volkomen anurie bestond. Sectie werd niet toegestaan, zoodat de diagnose, die op occult carcinoma was gesteld, niet nader kon worden bevestigd. Op grond van hetgeen klinisch en microscopisch door hem was waargenomen, gaf POLLITZER aan de ziekte den naam van *Acanthosis nigricans*.

Na dit eerste geval van POLLITZER werden in de volgende jaren verschillende analoge gevallen, niet alleen uit Duitschland, doch ook uit andere landen bekend gemaakt. In groote trekken komen al die beschrijvingen met elkaar overeen. Tot 1913 konden door BOGROW en JUAN DE AZUA ¹⁾ 78 gevallen uit de litteratuur worden bijeengebracht. Het ligt niet in mijn voor-nemen zooveel mogelijk de ziektegeschiedenissen dezer patienten weer te geven. Eenige zal ik er noemen en mij hoofdzakelijk bepalen tot die mededeelingen, welke een eenigszins afwij-kenden ziektevorm inhouden, of waarin we omtrent het wezen daarvan een oorspronkelijke voorstelling vinden neergeschreven.

JANNOWSKY, die, bijna tegelijkertijd met POLLITZER, uit zijn kliniek te Praag het tweede geval bekend maakte ²⁾, verhaalt hoe bij zijn patient, een 42-jarigen arbeider, de aandoening begon met pleksgewijs optreden der pigmentaties in het gezicht, de okselholten, rondom den navel en aan de handen. Nader-hand traden ichthyosisachtige papillaire woekeringen op die plaatsen te voorschijn, terwijl nog later het karakter daarvan meer echt condylomateus werd. Hij maakt tevens melding van een gevoel van branden, dat de patient aan de handen waarnam. Dergelijke subjectieve gevoelens van branden of van jeuk zijn ook door anderen beschreven en meerdere malen waarge-

¹⁾ Zie Ref. Arch. für Derm. und Syph. 1913, Bd. 117.

²⁾ Internat. Atlas für seltene Hautkrankheiten. Heft IV, Tafel X en XI.

nomen als prodromaal verschijnsel (SPIETSCHKA ¹⁾, BURMEISTER ²⁾, BRANDWEINER) ³⁾.

Er was in dit geval niet voldoende reden, om aan een inwendigen malignen tumor te denken. Wel leed de patient reeds 25 jaar aan eenige maagbezwaren, doch deze hadden op zijne gezondheid geen merkbaren invloed.

Na JANNOWSKY kon DARIER het 3^e en 4^e geval voorstellen in de vergadering van de Société française de dermat. et syph. op 20 Juli 1893 ⁴⁾.

De eerste patiente was een vrouw van 34 jaar, zeer marantisch, met maagklachten en herhaald braken en die ten slotte, geheel vermagerd en uitgeput, succombeerde, vermoedelijk aan carcinoma ventriculi.

Ook de tweede patiente had maagklachten en bij haar werd eveneens de diagnose op maagcarcinoma gesteld. Terwijl bij eerstgenoemde ook de slijmvliezen van den mond waren aangetast, waren die bij de andere patiente geheel vrij gebleven.

Na microscopisch onderzoek van de huid kon DARIER zich met den naam van acanthosis nigricans niet vereenigen. Hij zag nl. niet steeds een verdikking van de stekellaag, doch vond de voornaamste verandering in de papillen als oedemateuse infiltratie. Daar tevens de pigmentatie zeer op den voorgrond trad, wilde hij liever den naam veranderen in *dystrophie papillaire et pigmentaire*.

In diezelfde zitting der Société française op 20 Juli 1893 stelde HALLOPEAU ook een dergelijke patiente voor. Zij was een 72-jarige vrouw, bij wie de huidverschijnselen sedert 10 maanden waren ontstaan. De algemeene toestand van deze vrouw was

¹⁾ Arch. für Derm. und Syph. 1898.

²⁾ Arch. für Derm. und Syph. 1899, Bd. 47,

³⁾ Verhandl. Wiener Derm. Gesellschaft 28 Feb. 1912.

⁴⁾ Beschreven in Annales de dermat. et de syph. 1893.

goed. HALLOPEAU heeft naar aanleiding van zijn waarneming, dat een der papillomateuse vegetaties op de huid een epitheliomateuse ontaarding vertoonde, de meening verkondigd, dat zeer waarschijnlijk op de slijmvliezen van den tractus digestivus ook dergelijke maligne veranderingen van daar aanwezige papilloompjes zouden voorkomen. Op die wijze zou de oorsprong der maag- en buikklachten en van de tumoren in het abdomen, bij vorige patienten gevonden, gemakkelijk verklaard en de samenhang met de huidverschijnselen zeer begrijpelijk worden. HALLOPEAU zegt dan: „Il tendrait à prouver que cette dystrophie est susceptible de dégénérer en tumeur épithéliale aussi bien au niveau de la peau qu'au niveau de la muqueuse gastrique.”

Doch geen der verdere onderzoekers heeft de vondst en gedachte van HALLOPEAU kunnen bevestigen en aanvullen. Maligne ontaarding van huidpapilloompjes is na hem door niemand meer gevonden en bij geen der lijders of lijderessen, die ter sectie kwamen, zijn papillomateuse woekeringen op het maag- en darmslijmvlies gevonden. HALLOPEAU is in zijn meening alleen gebleven.

Nadat HUE naar aanleiding van de demonstraties van DARIER en HALLOPEAU nog een patiente beschrijft, door hem in 1890 geobserveerd ¹⁾ en die tevens leed aan carcinoma uteri en MOURIK in 1893 de aandoening kon constateeren bij een 57-jarigen man, bij wien de huid in den tijd van zes maanden de afwijkingen was gaan vertoonen, terwijl de patient maagklachten had, publiceert MALCOLM MORRIS in 1894 een eenigszins van de vorige ziektebeelden afwijkenden vorm ²⁾. Het verschil bestaat hierin, dat hij histologisch geen ijzer-vrij pigment in de huid kon aantoonen, terwijl dit steeds door anderen wel

¹⁾ Annales de dermat. et de Syph. 1893.

²⁾ Medico-Chirurgical transactions, Volume 77 1894.

was gevonden. Toch maakt hij melding van huidverkleuring bij zijn patiente en onderscheidt in 't algemeen op de huid drie kenmerken: 1°. diffuse bronsverkleuring, 2°. plekken van zwarte kleur (inky blackness) en zulke waar de verruceuse huid er oranje uitziet (oksels), 3°. wratvorming. Een en ander ontwikkelde zich in den loop van eenige maanden. Tegelijkertijd verloren de hoofdharen hun pigment en werden wit, terwijl talrijke witte haren in dichten groei opschoten op het voorhoofd, neus en abdomen.

Het histologisch onderzoek betrof alleen de bovenste epidermislagen; een diepere excisie werd niet gemaakt. Op de zwartste deelen werd nl. de bovenste huidlaag afgeschraapt, zoodat macroscopisch de onderliggende huid geen verkleuring meer vertoonde. Onder het microscoop zag men nu:

1°. epidermis membranen, geel van kleur, met draden van zwammen en sporen;

2°. talrijke grootere, zwarte, onregelmatig gevormde deeltjes;

3°. eenige bruine, doorschijnende korrels.

Nu werd het afgeschraapte materiaal achtereenvolgens behandeld en gewreven met kokende bijtende kaliloog, zoutzuur en een oplossing van ferrocyaankalium. Er ontstond een blauwe kleur. Microscopisch bleken de grootere, zwarte, hoekige deeltjes onveranderd; een enkele slechts was blauw geworden. De meeste bruine partikeltjes waren verdwenen en in het gezichtsveld lagen blauwe plekken, vermoedelijk overeenkomende met de veranderde bruine deeltjes, die een ijzerreactie hadden gegeven. Deze bestonden dus wel zeker uit haemosiderine, afkomstig van intra-epitheliale bloedinkjes. De zwarte korrels waren ongetwijfeld van bijkomstigen aard, hoofdzakelijk bestaande uit kool; enkele, die een blauwe verkleuring gaven, waren waarschijnlijk pyriet.

MALCOLM MORRIS concludeert hieruit, dat de diffuse huid-

pigmentatie zijner patiente zijn oorsprong vond in de gelere kleur der epidermis lamellen, afkomstig van omgezette bloedkleurstof, en de zwarte kleur veroorzaakt werd door de kooldeeltjes.

Ik wil hier reeds zeggen, dat de beschouwingen over de zwarte kleur, als gevolg van de besproken kooldeeltjes, mij niet zeer duidelijk zijn. Daaruit blijkt n.l. niet of deze gevonden werden *in* de epitheelschilfers, dus intra-epitheliaal, of dat ze gelegen waren *op* de huid, tusschen de fijne papilleuze vertakkingen. Ware dit laatste het geval geweest, dan zou een eenvoudige behandeling, bestaande in goed borstelen met water en zeep, in staat geweest zijn dit aan te toonen en de huid haar gewoon aanzien hebben teruggegeven. Bij mijn eigen patiente bleek mij op genoemde wijze, dat inderdaad een deel der donkere kleur op rekening van op de huid in groefjes en tusschen fijne vertakkingen zich bevindend vuil moest worden gebracht. M. MORRIS spreekt hierover niet en men zou daardoor geneigd zijn te denken, dat de partikels zich intra-epitheliaal bevonden; toch lijkt mij dit zeer onwaarschijnlijk. Dat vreemde lichaampjes, die op de huid blijven liggen, tenslotte in de cellen worden opgenomen, is mij niet bekend.

Door anderen is twijfel uitgesproken, of dit geval van M. MORRIS wel *acanthosis nigricans* is geweest, uit hoofde van het ontbreken van pigment, terwijl dit juist een integreerend kenmerk bleek te zijn. UNNA echter had de patient gezien en was het met de diagnose eens. Het is dus wel zeer waarschijnlijk, dat hier een vorm van *acanthosis nigricans* bestond, waarbij de gewone pigmentvorming afwezig was.

KUZNITZKY, die in 1896 een vrouw onder behandeling kreeg met *acanthosis nigricans* ¹⁾, treedt, mede naar aanleiding van

¹⁾ Archif für Derm. und Syph. 1896 Bd. 35.

zijn microscopische preparaten, eenigszins uitvoerig in bespreking over de overeenkomst, die deze ziekte kan hebben met de ziekte van DARIER, de psorospermosis. Terwijl overigens histologisch door hem geen bijzonderheden worden vermeld, wijst hij er op, dat er zich in de kern der stekelcellen dikwijls een heldere substantie (?) bevindt, die de rest van de kern tot compressie-figuren deformeert. Het is geen schrompelingsverschijnsel. De substantie is geen hyaline, geen keratine, geen amyloïd; een differentieerende kleuring er voor is nog niet gevonden. De cellen met deze veranderde kernen liggen of geheel geïsoleerd, of in groepen, of in geheele strengen. Deze kernveranderingen zijn nu wel niet dezelfde, als de lichaampjes, welke DARIER vond in de stekellaag. Doch waar er zooveel algemeene overeenkomst tusschen de beide ziekten bestaat (huidverdikking, huidverkleuring, vegetatie) en er bovendien van verschillende zijden (BUZZI, BOECK, e. a.) gevallen van DARIER's ziekte bekend zijn gemaakt, waarbij de verhoorning niet steeds gebonden was aan de follikels, meende KUZNITSKY toch zeker op veel gelijkenis te mogen wijzen.

Hierop werd in hetzelfde jaar ook nog de aandacht gevestigd door HALLOPEAU ¹⁾ en RILLE ²⁾. HALLOPEAU beschrijft een patient met op tal van plaatsen op de huid verhoornde papeltjes, folliculair geplaatst, met in het centrum wijde follikelmonden, waarin dikwijls nog het haartje steekt. Ook op het slijmvlies van de wang zijn bultjes te voelen, ongetwijfeld gehypertrophieerde slijmkiertjes. Dit geval werd histologisch ook door DARIER zelf onderzocht, die er de door hem ontdekte lichaampjes in vond. Zonder twijfel had HALLOPEAU dus te doen met een

¹⁾ Annales de dermatologie 1896 blz. 737.

²⁾ Verhandlungen 68^e Versammlung Deutscher Naturforscher in Frankfurt a/M. 1896.

psorospermiosis en wijzigde hij aldus zijn oorspronkelijke diagnose van „Espèce particulier d'acné sébacée concrète avec hypertrophie". Wat evenwel HALLOPEAU zeer trof, waren de papillomateuse woekeringen rondom den navel en het villeuse aspect van de tong. Dit, samen met de huidveranderingen in het gezicht, peri-oculair en -auriculair, aan den hals, over de romp, in de gewrichtsplooien, welke gebieden ook praedilectie plaatsen zijn bij *acanthosis nigricans*, deed HALLOPEAU zich afvragen, of men hier wellicht met éénzelfde, in stede van met twee verschillende huidziekten had te doen. Toch zou misschien een fundamenteel onderscheid aanwezig zijn *a.* in de psorospermieën, welke bij *acanthosis nigricans* ontbreken en *b.* in het dikwijls samengaan van deze laatste met carcinoma, wat niet voorkomt bij de ziekte van DARIER.

RILLE zegt in zijn bespreking, dat het hem toeschijnt, dat er vele overgangen zijn tusschen deze beide bijzondere vormen van keratosis. Zij worden volgens hem gevormd door:

1°. gevallen als van SCHWENNIGER en BUZZI, waar de papeltjes niet steeds samenvallen met de follikels en ook vlakker zijn; in de epidermis de lichaampjes van DARIER;

2°. gevallen, zooals SCHWIMMER er een beschreef, waar papeltjes op follikel-vrije plaatsen voorkomen en tevens papilloomvorming optreedt; in de epidermis het substraat van DARIER;

3°. gevallen als dat van DE AMICIS, waar de gelijkenis klinisch met *acanthosis nigricans* al zeer groot was, de papeltjes niet folliculair optraden en microscopisch door hem geen psorospermieën werden gevonden, doch alleen naast of om de kern der cellen van het rete Malpighi een holtevorming, zooals BOECK en BUZZI ook zagen bij de typische ziekte van DARIER.

Uit het voorgaande mag dan blijken, dat er door velen (KUSNUTSKY, HALLOPEAU, RILLE) verwantschap werd vermoed

tusschen die beide ziektevormen, doch dat een tot op zekere hoogte principieel verschil bleek te bestaan in de DARIERSche lichaampjes, welke bij *acanthosis nigricans* niet werden gevonden.

Nu evenwel na latere onderzoekingen (BOECK, BUZZI, UNNA) men tot de overtuiging is gekomen dat er geen reden is om specifieke lichaampjes van DARIER aan te nemen en deze moeten worden opgevat als degeneratie-producten der cellen; nu ook later de vacuolenvorming in de epidermiscellen rondom de kernen bij tal van andere afwijkingen in de huid werden aangetroffen ¹⁾ (ik zelf vond die herhaalde malen en kom hierop later terug) en dus elke waarde van een kenteeken voor een of andere ziekte heeft verloren, komen dientengevolge de ziekte van DARIER en *acanthosis nigricans* nog nader bij elkaar te staan.

MENDES DA COSTA zegt in zijn leerboek dat de keratose van DARIER van *acanthosis nigricans* verschilt, doordat bij de eerste van inwendige carcinomen niets is gebleken en de pigmentatie hierbij gering is. De litteratuur geeft evenwel tal van gevallen van *acanthosis nigricans*, waarbij geen spake is van eenig kwaadaardig gezwel (zie later), terwijl de pigmentatie toch slechts in graad een verschil aangeeft en bovendien zeer gering kan zijn (PRIBRAM) ²⁾.

Al mogen dan de klinische beelden in hunne typische vormen uiteenloopen en rechtvaardigen gebruik te maken van twee verschillende namen, toch moeten we de overeenkomsten, die bestaan en in de overgangsvormen volkomen worden, niet uit het oog verliezen. Het vermoeden ligt voor de hand, dat een

¹⁾ DARIER vond ze zelf bij PAGET's disease en beschouwde deze daarop als parasitaire ziekte. Soc. de Biologie, April 1889.

²⁾ Archif für Klin. Med. Bd. XCV, Heft 5.

belangrijke gemeenschappelijke factor als oorzaak, aan beide ten grondslag ligt.

In de latere jaren is het aantal gevallen van acanthosis nigricans, die niet gecompliceerd zijn door een malignen tumor, belangrijk vermeerderd, terwijl tevens blijkt, *dat de aandoening zich meermalen reeds in de prilste jeugd ontwikkelt*. Men zie hiervoor RILLE ¹⁾, HUGEL ²⁾, JAQUET en DELOTTE ³⁾, JULIUSBERG ⁴⁾, MULLER ⁵⁾, MC INTOSCH ⁶⁾, WOLLENBERG ⁷⁾, WHITE ⁸⁾, BRANDWEINER ⁹⁾, NIXON ¹⁰⁾.

Hiernaast staat een groot aantal, waarbij het voorkomen van een kwaadaardigen tumor als *bewezen* kan worden aangenomen. Met opzet gebruik ik deze laatste uitdrukking, omdat er in verschillende publicaties een carcinoma aangenomen werd, dat nòch door operatie, nòch door sectie bevestigd is, ja, waarin men zelfs den indruk krijgt, dat dikwijls met een vooropgezetten wil de diagnose gesteld werd, omdat men nu eenmaal overtuigd was, dat acanthosis nigricans samen zou *moeten* gaan met een malignen tumor. Deze meening, die voeren moet tot diagnoses, welke de toets der kritiek niet steeds kunnen doorstaan, vindt men b.v. in het overigens zeer verdienstelijke proefschrift van COUILLAUD ¹¹⁾. Den algemeenen toestand der aangetasten besprekend, zegt hij:

¹⁾ Verhandlungen der 68^e Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte. Ref. Archif f. Derm. und Syph. 1896, Bd. 37.

²⁾ Inaugural Dissertation 1898.

³⁾ Ref. Archif f. Derm. und Syph. 1898, Bd. 45.

⁴⁾ Kongresz der Deutschen Dermat. Gesellschaft in Bern, September 1906.

⁵⁾ Verhandl. der Deutschen Dermat. Gesellschaft, Juni 1908.

⁶⁾ The British Med. Journal 1909.

⁷⁾ Verhandl. der Berliner Dermat. Gesellschaft, Febr. 1911.

⁸⁾ The Journal of cut. diseases includ. Syph. XXX, April 1912.

⁹⁾ Verhandl. der Wiener Dermat. Gesellschaft, 28 Febr. 1912.

¹⁰⁾ Proceedings of the Royal Society of Medicin, Febr. 1914.

¹¹⁾ Thèse pour le Doctorat en Medicine. Dystrophie papillaire et pigmentaire ou Acanthosis nigricans 1896.

„Cependant il peut arriver, que le malade se présente avec les apparences extérieures d'une santé satisfaisante, et, dans ce cas, l'observateur, non prévenu, pourrait passer à coté de la maladie interne sans la dépister. Mais si le diagnostic de la dermatose une fois posé, on recherche systematiquement le cancer, et ne tarde pas à apprendre, en interrogeant le patient, que celui-ci a souffert depuis quelque temps de troubles digestifs vagues et de douleurs épigastriques, qu'il a eu des vomissements, qui parfois étaient noirs, qu'il a un peu maigri depuis quelques semaines etc. S'il s'agit d'une femme, on pourra avoir à constater des troubles du coté des organes génitaux: douleurs dans le bas ventre, s'irradiant vers la cuisse, réapparition ou irrégularité des règles, leucorrhée. L'examen des organes abdominaux dans les deux cas, affirmera bientôt le diagnostic”.

Voorts refereerende een geval van *acanthosis nigricans*, beschreven door TSCHERNOGOUBOFF, betreffende een vrouw, die volgens eigen opgave geheel gezond was, zegt COUILLAUD ten slotte, dat men zeker geen carcinoma mag uitsluiten bij iemand, die zelf beweert gezond te zijn.

Dat men zich met de diagnostiek op deze wijze op glad ijs begeeft, valt wel niet te ontkennen. Wie heeft nooit maagklachten gehad en welke vrouw geen buikkklachten? En wanneer men dan met al te veel nadruk in een bepaalde richting gaat vragen, loopt men een niet geringe kans een anamnese te verkrijgen, waaruit niet dan met groote voorzichtigheid en veel scepticisme conclusies mogen worden getrokken.

Toch, zooals ik reeds mededeelde, is er een belangrijk gedeelte der bekend gemaakte gevallen, waarbij, of langs operatieven weg, of bij de sectie, zekerheid kon worden verkregen, dat de huidaandoening gepaard ging met een kwaadaardigen tumor elders in het lichaam. In dit verband wil ik de zeer

interessante mededeeling van SPIETSCHKA ¹⁾ even vermelden.

Het betrof n.l. een vrouwelijke patiente, die tijdens een ziekte der inwendige genitaliën de huidveranderingen was gaan vertoonen. De vrouw werd operatief behandeld en een deciduoma malignum verwijderd. Daarna zijn na eenige maanden de huidverschijnselen volkomen verdwenen. Hier scheen dus het verband tusschen beide aandoeningen klaar bewezen.

Iets dergelijks, doch minder sprekend, vermeldt HODORA ²⁾. Het gold hier eveneens een vrouwelijke patiente, die twee jaren leed aan carcinoma mammae. Twee maanden na het begin van het carcinoma ontstond de huidziekte met huidverkleuring in het gelaat, voorts huidverdikking en wratvorming. Na amputatie gingen deze verschijnselen merkbaar terug, speciaal de pigmentatie. Na een half jaar echter nam een en ander weer toe en breidde zich de aandoening ook uit over de huid van hals, romp, oksels, ellebogen en genitaliën.

Vòòr ik aan het slot dezer historische uiteenzetting nog kort iets wil zeggen omtrent de hypothesen, welke zijn opgesteld over het ontstaan der huidziekte, wil ik nog mededeelen, dat sommigen (GROSZ ³⁾, JUAN DE AZUA ⁴⁾) meenen te moeten onderscheiden een *juvenile benigne vorm* en een *maligne vorm bij ouderen*. Deze meening wordt weer bestreden o.a. door POLLITZER ⁵⁾, die ze steeds beschouwen wil als gevolg eener sympathicus-aandoening (wanneer geen tumor kan worden aangenomen, bestaat er misschien abnormale druk op de zenuwplexus tengevolge van verkeerde ligging der ingewanden).

¹⁾ Arch. für Derm. und Syph. 1898.

²⁾ Monatsch. für Prakt. Dermat., Bd. 40 1905.

³⁾ Wiener Klin. Wochenschr. 1901, blz. 122.

⁴⁾ Ref. Archif für Derm. und Syph. 1903, Bd. 117.

⁵⁾ Journal of American Med. Association, 23 Oct. 1909. Ref. Archif. f. D. u. S., Bd. 103.

Mij lijkt deze onderscheiding daarom niet door te voeren, omdat er vele patienten op hooger leeftijd in de litteratuur bekend zijn (waarvan ik reeds melding maakte) bij wie evenmin als bij de kinderen aanleiding tot verdenking van carcinoma of iets van dezen aard bestond.

De hypothesen, die men betreffende het ontstaan van acanthosis nigricans opbouwde, zijn in hoofdzaak de volgende:

1°. *De huidaandoening is een primaire dystrophie der huid-papillen* (HALLOPEAU), terwijl deze dystrophie zich ook zal voordoen op de inwendige slijmvliezen en daar de oorzaak worden der optredende maligne woekeringsprocessen. Deze theorie vermeldde ik reeds op blz. 8 met de bezwaren, die hiertegen zijn aangevoerd.

2°. Hoofdzaak zou zijn een *laesie van den Nervus sympathicus door de groeiende tumormassa in het abdomen*. Dientengevolge zouden trophische huidstoornissen optreden, welke zich uiten in de bekende vorm- en kleurveranderingen (DARIER). Herhaalde malen is gezocht, indien sectie kon worden verricht, naar afwijkingen in de gangliën en zenuwvezels van de buik-sympathicus, doch macroscopisch, noch microscopisch is hiervan ooit iets gebleken.

Hoe, vraagt PETRINI DE GALATZ ¹⁾ zou deze opvatting het geval moeten verklaren, dat hij waarnam bij een patient met primair longcarcinoom, terwijl bij de sectie bleek, dat er geen enkele metastase in de buik werd gevonden? DE GALATZ is daarom geneigd te gelooven, dat de samenhang anders moet worden gedacht, en gezocht in een bijzondere, niet nader bekende eigenschap van het carcinoma. Zoo nam hij waar bij den kanker van zijn patient, dat er opvallend veel mitosen in voorkwamen.

¹⁾ Annales de dermat. et de Syphil. 1914.

Deze meening neigt meer tot de volgende hypothese, eveneens opgesteld door DARIER:

3°. *Auto-intoxicatie, uitgaande van den kanker is oorzaak der huidziekte.*

Tenzij men hierbij zeer speciale carcinoomeigenschappen zou willen aannemen, zou het op deze wijze toch niet gemakkelijk zijn te verklaren, waarom het zoo uiterst veelvuldig voorkomende carcinoom zoo zelden acanthosis nigricans te voorschijn brengt. Velen voldoet deze theorie dan ook niet en licht wordt in deze nog zoo duistere aetiologie hierdoor niet ontstoken.

B. EIGEN WAARNEMING VAN EEN PATIENTE MET ACANTHOSIS NIGRICANS.

Patiënte X is een meisje van zeven jaar, dat zich op de polikliniek voor huidziekten meldt wegens een eigenaardigen huiduitslag op het lichaam en in het gezicht, welke zich volgens de moeder nog uitbreidt. Deze is niet in staat met zekerheid te zeggen of de huid bij de geboorte er gewoon uitzag of toen reeds afwijkingen vertoonde: „ze heeft behalve dit nog acht kinderen, zoodat daarop niet in 't bijzonder werd gelet”. Bij nadenken weet ze wèl, dat het meisje op haar 2^e jaar al hier en daar een ruwe huid had, die er vuil-grauw uitzag, hetgeen langzamerhand is toegenomen. De vuile kleur maakte het grootste bezwaar uit: „'t is alsof haar kind niet behoorlijk wordt gewasschen en altijd zichtbaar vuil rondloopt”.

Subjectieve klachten bestaan er niet, noch wat de huid, noch wat den algemeenen toestand betreft: ze geniet een goede gezondheid.

Anamnesticch blijkt, dat ze behalve kinkhoest, geen andere kinderziekten nog doormaakte. Ook de vader en moeder en de overige kinderen schijnen gezond te zijn.

Status praesens. Patientje is een wat schuchter meisje, dat aarzelend, maar toch voldoende, antwoordt op gestelde vragen; van geestelijk achter zijn is niets te bemerken. Ze is tenger gebouwd, de borstkas plat; de wervelkolom vertoont een scoliotische kromming naar links. Motorische of sensibele stoornissen worden niet gevonden; de reflexen zijn normaal. Longen

en hart vertoonen geen afwijkingen. In de buik wordt evenmin iets bizonders gevonden. Dit laatste is ó.a. door den hoogleeraar voor interne geneeskunde Prof. HIJMANS VAN DEN BERGH bevestigd. De urine bevat geen abnormale bestanddeelen.

Wat evenwel opvalt, is het aspect der huid en van het slijmvlies in de mondholte en van de tong. De veranderingen, die we waarnemen zijn in groote trekken terug te brengen tot drie groepen, n.l. 1°. huidverkleuring, 2°. lichenificatie en 3°. wratvorming.

In het gezicht zien we rechts en links (rechts het sterkst) op het onderste ooglid en op het bindvlies overgaande, zeer kleine fijne wratvormige woekeringen zonder pigmentatie. De linker neusvleugelrand vertoont ze evenzoo, terwijl ze zich door de uitwendige neusopening naar binnen tot de vibrissae voortzetten, zonder op het slijmvlies over te gaan. Ter weerszijden van de mondhoeken zien we nagenoeg symmetrisch een veld, bezet met papilloompjes. De pigmentatie ontbreekt hier ook geheel; integendeel is de kleur opvallend rose. Aan den hals loopt een breede donker gekleurde band, het sterkst ontwikkeld aan de linker helft, en gevormd door een dichte huidwoekering, waarvan de afzonderlijke efflorescenties met breede basis, of ook gesteeld, met de onderlaag zijn verbonden, terwijl hun oppervlak veelal bloemkoolachtig vertakt is. Naar beneden zet zich deze anomalie in smallere of bredere streep- tot bandvormige onregelmatige figuren over borst en rug voort. Hier zijn de vegetaties veel lager, en voornamelijk aan de rechter zijde gaan ze over in een licht-bruin gepigmenteerd gebied met verdikte, ruw aanvoelende gelichenificeerde huid, welk gebied in de mediaanlijn wordt begrensd door een donker gepigmenteerde streep, reikende van even boven den navel tot de symphysis.

Van de ledematen geeft vooral de huid van den linkerarm

afwijkingen te zien. Aan de geheele buigzijde, van den schouder af tot aan den pols, heeft de huid weer het fijne gechagrineerde voorkomen met licht bruingele tint. Aan de voorzijde van de linker okselholte ziet men weer meer grovere huidwoekering met donkerder kleur. De onderste ledematen zijn geheel vrij.

Rondom den anus zien we een kring van groote verheven spitse condylomen, die zich niet op het rectumslijmvlies voortzetten.

Wanneer we de normale huid van hals en romp zeer nauwlettend bekijken, blijkt, dat op tal van plaatsen afzonderlijke of reeds gegroepeerde uiterst kleine verhevenheden op de huid bestaan. Het maakt den indruk, alsof daar het proces in wording is. Bovendien bemerkt men, dat de geheele huid van hals en romp lichtelijk gepigmenteerd is, met uitzondering van eenige lichtere plekken, welke dezelfde kleur hebben, als de huid der vrij gebleven onderste ledematen. Schilfering wordt niet gezien.

Ik vermeldde in het historisch overzicht reeds ter loops, dat de donkere kleur aan den hals en op andere plaatsen, gedeeltelijk berustte op aanwezigheid van vuil, dat in de crypten tusschen de fijne huidvertakkingen lag. Door borstelen met water en zeep helderde de huid op. Toch bleef daarna nog een duidelijke bruine verkleuring bestaan: de *echte* pigmentatie.

Van de mucosae is het lippen-, tong- en gehemelte-slijmvlies aangetast. De woekeringen aan de mondhoeken gaan onafgebroken over op de binnenvlakten van boven- en onderlip, die dicht bezet zijn met tamelijk lange papilloompjes. Ditzelfde ziet men ook op het harde gehemelte, doch hier zijn ze van kleiner type en geven aan het monddak een fijn villeus aspect. De tongrug is tot in het gebied der papillae vallatae ruw en geheel bedekt met dezelfde soort woekeringen als op het lip-slijmvlies. De punt is vrij en dit normale gedeelte gaat met scherpe grens over in de daarachter gelegen woekerende mucosa.

Voor microscopisch onderzoek werd, met toestemming, een klein stukje uit een verdikte huidzône aan den schouder, onder lokaal anaesthesie, weggenomen. Het werd gehard in formaline en in celloïdine ingesloten. (Op details dezer techniek kom ik in het volgende hoofdstuk terug, als ik de microscopie der naevi bespreek.) De coupes sneed ik ter dikte van 10 micron en kleurde ze: 1°. met haematoxyline en eosine, 2°. volgens VAN GIESON voor het collagene bindweefsel, 3°. met de methode van WEIGERT voor de elastische vezels.

De cutis in de onderste lagen vertoont geen zichtbare afwijkingen; de verhouding tusschen de elastische en collagene vezels geeft geen reden voor bijzondere opmerking. Het periphere gedeelte der lederhuid is wijdmaziger dan het diepere, wat vermoedelijk zal berusten op ruimere lymphspleten, daar we in de papillaire huidlaag een levendiger bloedvaatontwikkeling aantreffen, dan gewoonlijk het geval is. Rondom deze vaatjes ziet men meermalen een geringe infiltratie en hier en daar liggen in de nabijheid der vaatjes een gering aantal ronde en vertakte gepigmenteerde cellen onregelmatig verspreid.

De voornaamste verandering vertoont de stekellaag der epidermis. Zij is verdikt, terwijl van deze laag uit tal van stekelcelbalkjes in de diepte worden gezonden, en onderling een netwerk vormen, in welks mazen zich òf hoornweefsel òf bindweefsel bevindt.

De conclusie, als zou dit alles berusten op woekering, lijkt mij onjuist. We hebben rekening te houden met de mogelijkheid, dat de huid scheef wordt aangesneden en de kans hiervoor is bij een huid, waarop zich papilloompjes bevinden, zeer groot: Bij het doorloopen der fixatie-vloeistoffen schrompelt de huid en het oppervlak der verheven woekeringen kromt zich daardoor onregelmatiger. Het blijkt dat de huid, waar deze loodrecht op het oppervlak getroffen werd (kenbaar door de normale

dikte der hoornlaag, den gewonen platten vorm der korrelcellen en de regelmatig polyedrische stekelcellen), inderdaad een belangrijke woekering vertoont. De stekellaag is sterk verdikt en de interpapillaire spruiten (ZAAYER) zijn verlengd. Het laat zich begrijpen, dat bij schuin aansnijden dezer gehypertrophieerde opperhuid een netvormige figuur van stekelcel-balkjes kan ontstaan, gelijk ik kon waarnemen. Het netwerk is evenwel slechts *schijn*-hypertrophie. Dat werkelijk het mes op die plaatsen het oppervlak scheef heeft getroffen, bewijzen de verdikte hoornlaag en vooral de polygonale vorm van de korrelcellen met groote kernen. In een loodrechte coupe kennen we deze als platte cellen met streepvormige kern.

Wat voorts de concentrisch gebouwde hoornlamellen in de mazen van het epitheelnet betreft: deze zijn zeker niet ontstaan op de wijze als de hoornparels in een carcinoom. Wanneer men het huidoppervlak onder het microscoop vervolgt, dan ziet men het zeer sterk bochtig verlopen, terwijl het hoornweefsel zich in de plooien voortzet. Stelt men zich een coupe voor, waarin zulk een plooi, gevuld met hoornmassa, dwars getroffen werd, dan zal het schijnen alsof die massa rondom in het epitheel ligt, terwijl de epidermis daar ononderbroken overheen loopt. In de preparaten is deze verhouding in haar verschillende overgangsbeelden waar te nemen. Men ziet of geheel met de oppervlakkige hoornlaag samenhangende hoornmassa, of deze laatste bijna afgesnoerd, of in het corium geïsoleerd liggende hoornklompjes, die elk verband met de epidermis hebben verloren.

Op dezelfde wijze, doch juist in omgekeerde richting van de diepte naar het oppervlak, gedraagt zich de papillaire cutislaag, waardoor tal van bindweefseleilandjes in het epitheliale netwerk komen te liggen.

Ten slotte zij vermeld, dat de basaalcellen op vele plaatsen

pigment bevatten, dat soms in kapjes ligt op die zijde der kern, die naar de oppervlakte gekeerd is, òf dat door de geheele cel is verspreid.

Kort samengevat, troffen we hier bij een jeugdige patiente huid- en slijmvliesveranderingen aan, welke misschien reeds ten deele bij de geboorte aanwezig waren, zich in den loop van eenige jaren verder hebben uitgebreid en die in hoofdzaak overeenkomen met de verschijnselen, welke POLLITZER en na hem tal van anderen beschreven onder den naam van *acanthosis nigricans*, door DARIER genoemd: *dystrophie papillaire et pigmentaire*. Ook het microscopisch onderzoek stemt in algemeene trekken overeen met wat anderen daarbij vonden.

De stereoscopische opnamen, welke ik van het meisje nam, mogen dienen tot verduidelijking van het ziektebeeld, dat ik hierboven poogde te beschrijven. (Zie N^o. I en II).

C. DIFFERENTIAAL DIAGNOSTIEK.

Wat de differentiaal diagnostiek betreft komt voor vergelijking in aanmerking:

1°. *Ichthyosis*. Indien deze ziekte zich voordoet onder het sprekende beeld van een in de eerste levensjaren optredende verdikte, verhoornde, schubbige, schilferende huid over nagenoeg het geheele lichaam, terwijl geen pigmentatie, behoudens de kleurverandering als direct gevolg van de dikke hoornlaag, bestaat, behoeft het geen moeite te geven, deze afwijking te onderscheiden van *acanthosis nigricans*, welke nooit schilfert, gepigmenteerd is, het huidoppervlak slechts bij gedeelten treft, in den loop der jaren zich ontwikkelt, met wratvorming verloopt en waarbij de slijmvliezen zijn aangetast.

Doch van de *ichthyosis* zijn veel minder typische beelden beschreven, die men als overgangsvormen tusschen deze en *acanthosis nigricans* kan opvatten en die MAX JOSEPH aanleiding hebben gegeven, *acanthosis nigricans* voor een bizonderen vorm van *ichthyosis* te houden. Ik doel hiermede op vormen van z.g.n. partieele *ichthyosis*, bestaande uit circumscripte verhoornde plekken, ook wel genaamd *naevi keratodermiques* ¹⁾, op gevallen, waarbij *ichthyosis* samen verloopt met een *naevus unius lateris*, dus met wratachtige woekeringen ²⁾,

¹⁾ HALLOPEAU; Le Progrès Medical 1891, N°. 28.

²⁾ LIPSCHÜTZ, Verhandlungen der Wiener dermat. Gesellschaft, Mei 1912.

op vormen van ichthyosis hystrix, waarbij niet de *geheele* huid ichthyotisch is veranderd en de aangetaste gedeelten sterke huidwoekeringen vertoonen (TOMASOLI heeft zulk een geval beschreven, doch door UNNA wordt het niet erkend als een vorm van ichthyosis; hij rekent het tot de naevi lineares)¹⁾.

2°. *Acrokeratosis*. Een door NEUBERGER beschreven ziekte, waarbij alleen de hand- en voetruggen en het onderste deel der strekzijden van de extremiteiten hoornachtig verdikt en donker gekleurd waren.

3°. *Keratosis follicularis contagiosa*. Door BROOKE beschreven bij jonge kinderen. Hij houdt het voor een contagieuze huidziekte, bestaande uit pleksgewijze aan den hals en de strekzijden der extremiteiten optredende verduidelijking der opperhuidveldjes, met op die plaatsen rondom de follikels zich ontwikkelende, verhoorde papeltjes. De huid is ter plaatse en ook in de omgeving geelbruin verkleurd.

Evenwel, het folliculair geplaatst zijn (de ziekte wordt wel beschouwd als een vorm van de ziekte van DARIER) en het genezen na enkele maanden geven twee marcabele punten van onderscheid.

4°. *Keratosis palmaris et plantaris hereditaria*. Deze bijna onmiddellijk post partum optredende verhoorning aan de voet-zolen en binnenvlakte der handen blijft daar gelocaliseerd. Elders bestaan geen huidveranderingen.

5°. *Ziekte van DARIER*. Deze is in hare punten van verschil en overeenkomst met acanthosis nigricans reeds door mij beschreven in het historisch overzicht. Ik wees er daar op, dat de psorospermosis met hare keratosis, die ook buiten de follikels kan optreden, de vuil geelbruine verkleuring, met hare plaatsen van

1) UNNA, Die Histopathologie der Hautkrankheiten.

praedilectie als hals, oksels, rondom den navel, hand- en voetruggen, welke ook dikwijls bij *acanthosis nigricans* zijn aangetast, veel overeenkomst met de laatste aandoening kan vertoonen, vooral wanneer de slijmvliezen ook nog bultige en villeuse veranderingen te zien geven, zooals door HALLOPEAU werd waargenomen.

De zuiver folliculair begrensde vorm met weinig of geen pigmentatie, geeft uit den aard der zaak genoeg punten van verschil.

6°. *Naevus linearis*. Voor ik in een vergelijkende beschouwing ga treden, wil ik eerst een beschrijving laten volgen van

Patient Y. Hij is een acht-jarige doofstomme jongen, die op de polikliniek van Prof. REDDINGIUS komt voor een huidziekte, welke van de geboorte af bestaat. Anamnestiche bijzonderheden kunnen omtrent den patient en diens familie niet worden medegedeeld.

Bij inspectie van de huid zien we, dat deze over romp en extremiteiten droog is, ruw aanvoelt en licht schilfert. De follikels, voornamelijk op armen en dijen, vertoonen eenige vermeerderde verhoorning. Deze afwijkingen wijzen op een zeer lichten graad van *ichthyosis* met *keratosis pilaris*.

Behalve deze gegeneraliseerde, lichte dystrophie treft ons bovendien een meer circumscripte aandoening. Hoofdzakelijk op den rug zien we aaneengesloten, verruceuse huidwoekeringen, gegroepeerd in breede streepen, grauwgeel verkleurd. Onder vlakker worden der afzonderlijke efflorescenties lossen deze zich in de omgevende huid op. Deze zelfde hypertrophie doet zich nog op verschillende andere plaatsen voor: aan de achterzijde van het lichaam rechts ter hoogte van de *crista iliaca*, links op het bovenste gedeelte van de bil onder de *crista*. Aan de voorzijde zien we kleine veldjes in

den hals, op het sternum, benevens op de buigzijde van den linkerarm.

Bij dezen patient hebben we dus te doen met een streepvormig verloopende aaneenschakeling van huidwoekeringen, grauwegeel van kleur, zonder donkere pigmentatie, welke van de geboorte af bestaat. Zonder twijfel mogen we de diagnose op een *naevus linearis* stellen.

Evenals van de eerst beschreven patiente maakte ik ook van dezen jongen een stereoscopische fotografie (Zie N^o. III).

D. VERGELIJKENDE BESCHOUWINGEN TUSSCHEN ACANTHOSIS NIGRICANS EN NÆVI LINEARES.

Vergelijken we nu de aandoening van dezen jongen met die van patiente X, dan moet gelijkenis opvallen. Bij beiden bestaan keratotische woekeringen, in groepeerings overeenkomende, verschil toonende in pigmentatie en uitgebreidheid. Wanneer we evenwel de litteratuur over de naevi lineares raadplegen, dan komen er gevallen te onzer kennis, die op nog overtuigender wijze de verwantschap met acanthosis nigricans aantoonen. Het blijkt dan:

a. dat de naevi lineares evenals acanthosis nigricans zeer dikwijls gepigmenteerd zijn, zoodat bij beide bruine tot zwarte vlekken op de huid voorkomen, welke met woekeringen van vlak of meer verheven type bezet zijn.

b. dat ook bij naevi lineares woekeringen op het slijmvlies zijn beschreven, welke localisatie bij acanthosis nigricans als sterk typeerend werd aangemerkt. Van dergelijke slijmvlies-naevi vond ik er twee vermeld: 1^o. een meisje van 8 jaar met wratachtige woekeringen op de linker helft van het palatum molle en op het linker wang-slijmvlies. Op de huid was de naevus ook linkszijdig gelocaliseerd ¹⁾. 2^o. een patiente met verruceuse woekering op de linker tonghelft, en op de huid aan voorhoofd en wang ²⁾.

¹⁾ SEQUEIRA. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 18 Juli 1912.

²⁾ WILLIAMS. New-York Academie of Medicine. Ref. Archif. f. D. u. S. Bd. 112, 1912.

c. dat er microscopisch slechts op overeenkomst is te wijzen. In den regel komen de afzonderlijke erupties van de naevi lineares overeen met wat UNNA „harde naevi” noemt. Men vindt dan in hoofdzaak woekering van de stekellaag en krachtige papillaire ontwikkeling, wat we ook bij acanthosis nigricans aantreffen. Naast dezen meer eenvoudigen naevus-vorm zijn er gevonden bij welke een belangrijke hypertrophie van in de huid aanwezige organen voorkomt. Zoo beschreef SACHS ¹⁾ een lineaire naevus met vermeerdering der talgklieren, HALLOPEAU ²⁾ eveneens. Anderzijds is bij een geval van acanthosis nigricans ook een dergelijke talgklierwoekering beschreven door WHITE ³⁾.

d. dat er, wat den leeftijd betreft, waarop beide optreden, gedeeltelijke overeenkomst bestaat: de gesystematiseerde naevi zijn deels aangeboren, voor een ander deel ontwikkelen zij zich in de jaren der jeugd (SUNDKVIST, STELWAGEN, WHITFIELD, MAX JOSEPH e.a.). Uit het historisch overzicht van de acanthosis nigricans weten we, dat deze in de jeugd of op lateren leeftijd kan optreden. Bij het bespreken der aetiologie hoop ik aan te kunnen toonen, dat het ontstaan van acanthosis nigricans op gevorderden leeftijd en het aangeboren zijn van naevi lineares niet als een principieel onderscheid moet worden opgevat, doch slechts als een graadsverschil in tijd.

e. dat in enkele gevallen prodromaalverschijnselen zijn voorgekomen bij beide aandoeningen. SPIETSCHKA ⁴⁾ vermeldt enkele gevallen van acanthosis nigricans, waarbij hevige jeuk van te voren bestond; bij een dier patienten was bovendien de huid ter plaatse eerst rood, voordat verdere veranderingen te voor-

¹⁾ Verhandl. Wiener Dermat. Gesellschaft Dec. 1911.

²⁾ HALLOPEAU. Les Naevi. Le Progrès Medical 1891, N^o. 28. Men zie ook: The Histology of a case of linear Naevus by Adamson. The British Journal of Dermat. Bd. XVIII, 1906.

³⁾ The Journal of cut. diseases includ. Syph. XXX, April 1912.

⁴⁾ Archif f. D. u. S. Bd. 43 en 44 1898.

schijn kwamen. UNNA ¹⁾ zag in twee gevallen aan het ontstaan van een naevus linearis eveneens erytheemvlekken voorafgaan.

Wat de localisatie op de huid betreft, schijnen er eenige punten van verschil te bestaan: eenerzijds heb ik meermalen gesproken over praedilectie plaatsen van *acanthosis nigricans* in het gezicht, hals, oksels, romp, gewrichtsplooien, anderzijds beschrijft men *naevi lineares*, die zich houden aan het uitbreidingsgebied van een bepaalde zenuw of halfzijdig op het lichaam voorkomen. Afgezien van het veelvuldig afwijken van de genoemde typische localisatie, behoeven we, gezien de opvallende overeenkomst tusschen beide anomalieën, in het uitbreidingsverschil geen essentieel onderscheid te zien, waardoor de reeds genoemde gemeenschappelijke kenmerken op den achtergrond zouden worden gedrongen. Integendeel ligt er, en ik kom daar straks op terug, in die eigenaardige localisaties een gemeenschappelijke aetiologische factor, waardoor ook oorzakelijk een nauwe verwantschap tusschen de beide ziekten aannemelijk kan worden gemaakt.

Omtrent de oorzaken tasten we èn bij *acanthosis nigricans* èn bij de *naevi lineares* bijna nog geheel in het duister. Toch kunnen we trachten er ons eenigermate een voorstelling van te maken. Wanneer we de wijze van optreden en de localisatie der huid-erupties bij beide nagaan, dan ligt het voor de hand, dat men tot de veronderstelling komt, dat het ontstaan der afwijkingen afhankelijk is van minstens twee hoofdfactoren. Bij onze patiente met *acanthosis nigricans* ziet men de papillomen o. a. op de oogleden en conjunctivae, aan de mondhoeken, neusopening, rondom den anus. Dit zijn alle plaatsen, waar de huid aan bijzondere prikkeling (tranen, speeksel, neus-secreet, faeces, rectaalslijm) is blootgesteld. Dat juist die plekken

¹⁾ Die Histo-pathologie der Hautkrankheiten.

te midden van groote gedeelten normale huid zijn aangetast, kunnen we moeilijk als toeval beschouwen en moeten we stellig in verband brengen met een prikkeling. Doch prikkels van genoemden aard zijn bij iedereen aanwezig, terwijl dergelijke huidveranderingen uiterst zelden voorkomen. Er moet dus nog een tweede factor zijn, een inwendige, dien we niet kennen en die niet anders dan met weinig zeggende woorden als „celdispositie”, „neiging tot hypertrophie” kan worden aangeduid.

Ik heb getracht experimenteel de aanwezigheid van dezen tweeden factor te bewijzen door een klein deel normale huid van patiente X te prikkelen onder een vochtig verband na inwrijving met scharlach-poeder. Het kind heeft zich echter spoedig aan dit experiment onttrokken, toen nog geenerlei verandering op de huid viel te constateeren.

Dezelfde factoren komen ook in aanmerking voor het ontstaan van een naevus linearis. Reeds in 1872 wijst SIMON er op, dat de uitbreiding dezer naevussoort in verband zou staan met het verloop van periphere zenuwen. Later zijn van meer dan één zijde overtuigende gevallen bekend gemaakt, waarbij inderdaad de naevusvorming gebonden was aan het gebied van een bepaalde zenuw. Zoo bericht HALLOPEAU ¹⁾ en geeft daarvan ook een afbeelding, over een naevus in het gebied van den N. ulnaris en ALMA SUNDKVIST ²⁾ over een aan den voetzool in het verloop van den N. plantaris. Nu mogen er tal van andere naevi zijn beschreven, waarbij een dergelijke betrekking tot het zenuwverloop niet is op te merken, (PHILIPSON meende dat samenvallen met de Voigtsche lijnen, d. z. de grensgebieden tusschen twee zenuwen, voorkwam) de gevallen,

¹⁾ Progrès Medical 1891, N^o. 28.

²⁾ Dermat. Gesellschaft zu Stockholm, Sept. 1912. Ref. Arch. f. D. u. S. 1913, Bd. 117.

waarin de samenhang wél bestaat, zijn er om het waarschijnlijk te maken, dat ook hier weer een prikkel, in casu van de zenuw, een rol in het ontstaan zal spelen. WHITFIELD ¹⁾ deelde een geval van een gesystematiseerden naevus mede, die ontstond na de vaccinatie van het kind. Ook dit wijst op een oorzaakeliijken prikkelingsfactor, hoe we ons dien prikkel dan ook verder mogen voorstellen. Evenwel, prikkelingstoestanden bestaan bij elk individu ontelbare malen in veelvoudige variatie en men ziet niet dan bij uitzondering een lineaire uitbotting van wratachtige efflorescenties optreden. We zijn evenals bij acanthosis nigricans ook bij de naevi lineares genoodzaakt een inwendigen factor van nog geheel onbekenden aard aan te nemen.

Aan deze zelfde aetiologie kan mijns inziens ook worden vastgehouden voor de gevallen van acanthosis op lateren leeftijd bij personen, die lijden aan carcinoma. We kunnen ons voorstellen dat de neiging tot hypertrophie wacht op een aan de celdispositie adaequaten prikkel. Wanneer deze, of een summatie daarvan, zich doet gelden, zal het ziekteproces manifest worden, niet eerder. Dit zal uitteraard op verschillende tijdstippen van het leven kunnen gebeuren, zoodat het zeer wel denkbaar is, dat het leven eindigt, voordat een bestaande aanleg zich geuit heeft. In het optreden op lateren leeftijd moet slechts een tijds- geen principieel verschil worden gezien.

Ter zake van den compliceerenden malignen tumor, ligt de voorstelling eenigszins voor de hand, dat toxische producten, onder invloed van het gezwel ontstaan, prikkelend werken. Een andere mogelijkheid ware, dat het carcinoom een onderdeel zou zijn van de neiging tot epitheliale hyperplasie, welke het lichaam bezit. Waarom zich dan evenwel op de huid de neiging gegeneraliseerd goedaardig, op het slijmvlies zeer lokaal

¹⁾ British journal of Dermatology 1912.

kwaadaardig zou openbaren, blijft dan nog nader ter verklaring over, hetgeen mij zeer moeilijk schijnt.

Een voorstelling, welke inderdaad aan het samengaan van acanthosis nigricans met carcinoom (of sarcoom) een principieel andere beteekenis zou verleen, ware, dat deze maligne tumoren de *dispositie*, dus den inwendigen, onbekenden factor zèlf zouden scheppen. Ik heb reeds eerder besproken op blz. 18, waarom deze meening niet wel te verdedigen en dan ook algemeen verworpen is.

Uit deze beschouwingen blijkt, dat er tusschen acanthosis nigricans en de naevi lineares zeer vele punten van overeenkomst bestaan en ik hoop er in geslaagd te zijn aannemelijk te maken, dat aan de punten van verschil, zooals het voorkomen van een malignen tumor bij het ontstaan op lateren leeftijd van acanthosis nigricans en het gebonden zijn van sommige lineaire naevi aan een bepaald zenuwverloop, geen principieele beteekenis behoeft te worden toegekend.

Het wil mij daarom voorkomen dat men aan een huidziekte, die in wezen dezelfde eigenschappen draagt als de reeds bekende gesystematiseerde naevi, ten onrechte een geheel ander karakter heeft willen toekennen en diensvolgens ook een geheel anderen naam heeft gegeven, toen men ze zag optreden op lateren leeftijd en begeleid door maligne inwendige verschijnselen.

In elk geval lijkt mij de verwantschap zóó groot dat acanthosis nigricans en naevus linearis onmiddellijk naast elkaar besproken moeten worden en niet zooals tot nu toe geschiedt, elk der aandoeningen in een geheel andere ziektegroep mag worden geplaatst. Men rekent n.l. algemeen de naevi lineares tot de naevusgroep en acanthosis nigricans tot de rubriek, waarin ichthyosis, de ziekte van DARIER, acrokeratosis, keratosis palmaris et plantaris hereditaria, keratosis follicularis, porokera-

tosis voorkomen. Dit laatste complex zal ik voortaan gemakshalve als de ichthyosisgroep aanduiden.

De vraag, die zich nu laat stellen is deze: *Moet de plaats der naevi lineares in de rij der naevi, zooals die van oudsher was gegeven, worden gehandhaafd en krijgt deze groep dan een nieuwe vertegenwoordiger in de acanthosis nigricans, of behooren de gesystematiseerde naevi uit het naevus-complex te worden verwijderd en gevoegd bij de ichthyosisgroep, waarin acanthosis nigricans, gelijk we zagen, is ondergebracht?*

Het antwoord hierop kan niet eerder worden gegeven, dan nadat voldoende de kenmerken der beide groepen zijn nagegaan, benevens de gronden, waarop elk dezer als een geheel is beschouwd.

Betreffende de ichthyosisgroep heb ik reeds bij de bespreking der differentiaal diagnostiek de kenmerken der voornaamste vertegenwoordigers kort gereleveerd. Hieruit blijkt wel, dat het rangschikken dezer aandoeningen onder éénzelfde rubriek, hoofdzakelijk steunde op klinische en histologische overeenkomsten.

KAPOSI ¹⁾ rekent ze tot de „Keratosen”

WOLFF en MULZER ²⁾ spreken van „Anomalieën der Epidermisbildung”.

RIECKE ³⁾ noemt ze achtereenvolgens in een hoofdstuk zonder dit nader te benoemen en acht het dus min of meer vanzelfsprekend, dat ze bij elkaar passen.

Nu is het ongetwijfeld waar, dat een uitsluitend morphologische grondslag voor de systematiek een onvoldoende is en waarschijnlijk zal een zoodanige rangschikking door een andere vervangen moeten worden, zoodra onze kennis zich zal hebben uitgebreid en we de aetiologie der ziekten gaan be-

¹⁾ Pathologie und Therapie der Krankheiten.

²⁾ Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

³⁾ Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.

heerschen. Voor zoover het dit belangrijke onderdeel der morbi cutaneï betreft, zijn we echter zoover nog niet en aangewezen op een classificatie naar hunne vormen, misschien met hier en daar een vage aanduiding van oorzakelijken samenhang. Hoogstens vaag, zeer vaag zouden we een gemeenschappelijken aetiologischen factor, welke de ziekten der ichthyosisgroep gemeen hebben, kunnen vermoeden: gelijk ik het reeds aanduidde voor de naevi lineares en de acanthosis nigricans, moet ook bij deze geheele ziektegroep wel een inwendige invloed, van welken aard dan ook, aanwezig zijn. Niet alleen dat dit slechts hypothetische overwegingen zijn, doch ze zijn daarbij zoo weinig omlijnd, dat hetzelfde van tal van andere aandoeningen, zooals b.v. de tumoren, benigne en maligne, de pemphigus, de erythrodermieën e. d., kan worden gezegd. Toch zal niemand al deze soorten als één geheel gaan behandelen en de splitsing daarvan is wel uitsluitend gebaseerd op de vormeigenschappen, waardoor dus ook de ichthyosis en aanverwante ziekten bij elkaar worden vermeld. En van dit standpunt uit is er ongetwijfeld reden, (men vergelijke daarvoor de punten van overeenkomst, die bij de bespreking van de verschillende vertegenwoordigers der ichthyosisgroep bij de differentiaal diagnostiek ter sprake kwamen), de acanthosis nigricans en derhalve ook de naevi lineares als tot deze rubriek behorende te beschouwen.

Na deze uitweiding over ichthyosis en bijbehorende ziekten, kunnen we thans overgaan tot nadere bespreking der naevusgroep, waarin tot dusverre de naevi lineares werden behandeld.

Ik wil een en ander samenvatten in het volgende hoofdstuk.

HOOFDSTUK II.

Naevi.

A. ALGEMEENE BESCHOUWINGEN.

De naam naevus, afkomstig van het Latijnsche „nativus”, beteekent aangeboren. Dit begrip heeft den grondslag gevormd voor de samenstelling van een groep van ziekten, welke naevi worden genoemd, doch is tevens aanleiding geweest tot een belangrijk verschil in opvatting over de groepeerings. Wat de een hiertoe wèl wil rekenen, wordt door den ander in een andere rubriek geplaatst. Eenheid van meening bestaat allerm minst en dit is zeer begrijpelijk, als men bedenkt, dat „aangeboren” tweeledig kan worden opgevat:

1°. in dien zin, dat er mee worden beoogd die veranderingen, welke reeds bestaan voor het kind ter wereld komt;

2°. zoodanig, dat er ook die anomalieën onder worden verstaan, welke pas op lateren leeftijd te voorschijn komen, doch die wellicht vòòr de geboorte reeds in *aanleg* aanwezig zijn (mogelijk aanwezige afgesnoerde kiemen).

Beide opvattingen nu kunnen zeer verschillend worden toegepast.

Wat de eerste betreft zou deze, zonder beperking aanvaard, toelaten, dat ook aangeboren huiddefecten, congenitale sclerodermieën, elephantiasis congenita, pigmentlooze huid en haren

der albino's enz. naevus worden genoemd. Voor zoover het nieuwvormingen van de huid betreft, is deze consequentie ook wel doorgevoerd, met name door HALLOPEAU, die vormen van elephantiasis congenita, („Naevi vasculaires tubereux”) partieele ichthyosis, keratosis palmaris et plantaris congenita, (Naevi keratodermiques), porokeratosis (Naevi cornés des orifices sudoriparés) enz. als naevus opvat.

Tal van andere aangeboren huidafwijkingen, waarvan ik er boven enkele noemde, rekent men echter niet tot de naevi, omdat men aan deze tevens het begrip „beperkt”, „omschreven” heeft verbonden, zonder hieraan evenmin weer volkomen vast te houden: de uitgebreide dierenhuidachtige veranderingen, die groote deelen van het oppervlak kunnen treffen, heeten wèl naevi; dermoïd-cysten weer niet.

Waar men nu evenwel de grens wil zetten, welke aangeboren veranderingen men wèl en welke men nièt met den naam naevus zal bestempelen, zal dikwijls van persoonlijk gevoelen afhankelijk kunnen zijn: het begrip is te vaag omlijnd.

De tweede uitleg van aangeboren kan, nog veel meer dan de eerste, verschil van meening toelaten. Het is bekend, dat men herhaalde malen kiemen van weefsels heeft gevonden op plaatsen, waar deze niet behoorden, doch of men naar analogie hiervan mag aannemen dat de meest verschillende veranderingen in en op de huid, die na de geboorte zich pas ontwikkelen, uit dergelijke embryonale kiemen zijn ontstaan, mag zeker worden betwijfeld.

POLLITZER en HALLOPEAU rekenen, om een voorbeeld te geven, de seborrhoïsche seniele wratten tot de naevi, welke meening door anderen weer niet wordt gedeeld ¹⁾. Men kan evenwel

¹⁾ MENDES DA COSTA merkt in zijn Leerboek over Huidziekten naar aanleiding hiervan op „dat deze dan toch wel wat heel laat komen”.

m.i. volkomen met recht vragen, waarom het voor deze woekeringen onwaarschijnlijker is embryonale kiemen aan te nemen dan voor andere, (naevi pigmentosa, naevi vasculosi, naevi lineares) die meer in de jeugd optreden. Het tijdsverschil kan men toch moeilijk als motief laten gelden.

UNNA betwijfelt in zijn „Histo-pathologie der Hautkrankheiten” het aangeboren karakter der naevi lineares, waar deze zich dikwijls na de geboorte acuut, onder lichte ontstekingsverschijnselen, ontwikkelen. Hij meent, dat dit moeilijk is overeen te brengen met het begrip van naevus en vraagt zich af of een andere rubrificering van deze aandoening niet te verkiezen zou zijn.

Uit het bovenstaande blijkt voldoende, dat het begrip „naevus” weinig geschikt is om als grondslag voor een ziekte-indeeling gebruikt te worden: de gewenschte eenheid in opvatting ontbreekt en er worden noodwendig een aantal anomalieën bij elkander gebracht die èn macroscopisch èn microscopisch niet bij elkander passen.

Het lijkt mij daarom gewenscht na te gaan, of het mogelijk is door elimineering van een aantal naevi, uit den ouden chaos een nieuwe groep over te houden, die nauwkeurig gedefinieerd kan worden en welke zich voldoende van andere onderscheidt om apart te worden genoemd. Zulk een gemeenschappelijk groepskenmerk kunnen we misschien vinden in de naevuscellen, waaruit sommige der naevi, doch lang niet alle, in hoofdzaak zijn opgebouwd.

Ik wil thans gaan onderzoeken of dit weefsel een voldoende bijzonder karakter draagt, om als grondkenmerk voor een afzonderlijke ziektegroep te worden aangenomen. Wanneer dit inderdaad mocht blijken, kunnen we de naevi definieeren als huidveranderingen, welke afhankelijk zijn van de ontwikkeling van naevuscellen.

Daarna kan de draad onzer verhandeling weer worden opgevat en kunnen we tot het besluit komen dat evenals vele andere ook de naevi lineares en dus ook acanthosis nigricans niet in deze nieuwe gereduceerde naevusgroep geplaatst kunnen worden. De beide laatste zullen dan (men zie hierover het vorige hoofdstuk) naast elkaar in de ichthyosis-rubriek moeten worden behandeld.

B. HISTORISCH OVERZICHT VAN HET NAEVUSCELLEN- VRAAGSTUK.

Sedert tientallen van jaren maken de naevuscellen een onderwerp van studie uit, zonder dat eenheid van opvatting kon worden verkregen.

Reeds VIRCHOW heeft zich hiermede bezig gehouden en beschouwde de naevi, welke deze eigenaardige celsoort bevatten, als *onontwikkelde sarcomen*.

DEMIÉVILLE ¹⁾ heeft tal van gepigmenteerde huidvlekken onderzocht en meent in de strengvormige rangschikking der naevuscellen een argument te vinden voor hun ontstaan uit vaten, en wel uit bloedvaten. Hij houdt het weefsel voor een *endothelioma*, uitgaande van bloedvaatendotheliën.

Een derde meening werd verkondigd door VON RECKLINGHAUSEN ²⁾, die spreekt van *lymphangiofibromen*. VON RECKLINGHAUSEN ziet n.l. in het oppervlakkige gedeelte der naevi de cellen tot strengen gegroepeerd met weinig tusschenstof, in het basale gedeelte een veel onregelmatiger rangschikking met veel tusschenstof. In de aan de peripherie optredende zuilen-vorm ziet hij een bewijs dat de cellen daar liggen in lymph-spleten. VON RECKLINGHAUSEN meent, dat de celstrengen niet anders dan woekerend endotheel voorstellen. De meer centraal gelegen naevusmassa heeft een fibreuse verandering ondergaan.

¹⁾ Ueber Pigmentflecke der Haut. Virchows Archif, Bd. 81 1880.

²⁾ Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Berlin 1882.

Het is voornamelijk tegen deze hypothese dat UNNA ¹⁾ ²⁾ in verzet is gekomen. UNNA brak met de tot dien tijd heerschende opvattingen, dat de naevuscellen van mesodermalen oorsprong zouden zijn en heeft uitvoerig de gronden besproken, waarop hij aanneemt dat ze haar ontstaan te danken hebben aan het *epitheel*.

De celstrengen bestaan volgens UNNA uit cellen, die, behoudens het verlies van epitheelvezels, zeer veel overeenkomst met de huidepitheliën vertoonen. Ze zijn rijk aan protoplasma en hebben een betrekkelijk groote, ovale, heldere kern. Bovendien ziet hij vooral bij naevi van pasgeborenen en kinderen, waar ze nog in ontwikkeling verkeerden, samenhang van deze cellen niet alleen met de epidermis, doch ook met de stekellaag van de haarwortelscheede en zelfs met de uitvoergangen der talgklieren.

De op epitheel gelijkende naevuscellen, dicht onder de opperhuid, liggen veelal in nesten bij elkaar. Hierin vindt UNNA geen tusschenstof; in groepen zijn de cellen wèl door bindweefsel omgeven.

Hij stelt zich voor, dat de veranderde (metaplastische?) cellen zich uit hun epitheliaal verband, d.i. voornamelijk van de epitheel-spruiten, in ronde celklompen en strengen afsnoeren en daarna door bindweefsel worden omgroeid en op die wijze volkomen worden geïsoleerd. UNNA zet in tien punten uiteen waarom hij de meening van VON RECKLINGHAUSEN, dat de naevuscellen niet anders dan een lymphangiofibroom zouden zijn, onmogelijk kan deelen:

1°. de celstrengen vertoonen nooit een concentrischen, laagsgewijzen bouw. Dezen zou men moeten aantreffen, indien er een woekering van cellen in lymphspleten bestond en deze door het mes loodrecht op hun verloop getroffen werden.

¹⁾ Berlin. Klin. Wochenschr. 1892. ²⁾ Histo-pathologie der Hautkrankheiten.

2°. Nooit wordt een lumen gezien, zelfs niet in de allerkleinste strengen.

3°. Aan de peripherie is het verloop der celstrengen verticaal, terwijl de richting der lymphvaten een horizontale is.

4°. Het parallel gaan der celstrengen in de bundels, tot welke zij vereenigd zijn en het onderling gekruist zijn der bundels, stemt niet overeen met het verloop der lymphvaten. De kleine lymphvaatjes loopen n.l. juist gekruist, terwijl zij in bundels evenwijdig loopen.

5°. Aan de basis gaat het zuilvormig karakter der celgroepering verloren, terwijl de lymphvaatjes hier juist zeer duidelijk aanwezig zijn.

6°. Aan de peripherie zouden de strengetjes radiaal en gelijkmatig in de omgeving moeten overgaan, overeenkomstig het verloop der lymphvaten. Het tegendeel is juist het geval.

7°. De celstrengen hebben in de verschillende naevi een zeer verschillende dikte, wat zoowel pleit tegen de ontwikkeling in gepraeformeerde kanalen, als voor de afhankelijkheid van het omgevende collagene bindweefsel.

8°. Lymphvaten worden geheel vrij in de naevi gevonden. UNNA zag eens een groot horizontaal loopend lymphvat de grens vormen van de celwoekering.

9°. VON RECKLINGHAUSEN wijst op analogie tusschen het verloop der naevuscelstrengen en dat der lymphvaten in de lymphangiomen van de huid. Volgens UNNA geldt dit slechts voor de papillaire lymphangiomen, wier richting door mechanische drukverhoudingen bepaald wordt op dezelfde wijze als dit geschiedt bij de celstrengen.

10°. Het verloop der celzuilen komt in 't geheel niet overeen met het beeld van de injectie-preparaten der normale lymphvaten van de huid. —

UNNA vindt het pigment in zeer verschillende hoeveelheid

aanwezig, nu eens rijkelijk, dan weer weinig. Is er echter geringe pigmenteering, dan ziet UNNA de woekering der stekellaag en de afsnoering tot die plaatsen beperkt, waar pigment ligt, zoo zelfs „dasz man gewisz den Eindruck bekommt, alsob die Pigmentierung geradezu notwendig sei zur Epithelwucherung und Epithelmetaplasie. Denn überall fallen hier diese Prozesse zusammen.” Ongepigmenteerde naevi van pasgeborenen en kinderen, welke UNNA onderzocht, vertoonen echter ook epitheelwoekering en afsnoering, zoodat UNNA tot de slotsom komt, dat de pigmenteering geen *conditio sine qua non* is voor de ontwikkeling van het naevusweefsel. Bij deze laatste pigmentlooze naevussoort reiken de spruiten veel dieper in het corium, dan bij de gepigmenteerde naevi. De afsnoering der cellen schijnt derhalve bij de laatste veel spoediger tot stand te komen dan bij de eerste soort. UNNA schrijft daarom aan het pigment een bevorderenden invloed toe bij de naevuscelvorming: „nur scheint mir allerdings der Verlust des Stachelpanzers weit rascher und früher statt zu finden wo gleichzeitig Pigment vorhanden ist, sodasz diesem eine erweichende Eigenschaft auf das Epithel und speciell die Epithelfaserung wohl nicht abgesprochen werden kann”.

Onder leiding van RIBBERT schreef BAUER ¹⁾ naar aanleiding van een onderzoek van een aantal naevi een stuk tegen de epitheliale genese en komt evenals VON RECKLINGHAUSEN tot de conclusie, dat de cellen afstammen van het endotheel der lymphspleten. BAUER treft n.l. in vele naevuscelstrengen duidelijk een lumen aan, hetwelk hij als de rest van het lumen der lymphspleten opvat. De woekeringen van talrijke epidermisspruiten naar de diepte beschouwt hij van secundairen aard, ontstaan onder invloed der naevuscellen in het corium, terwijl

¹⁾ Virchow's Archif, Bd. 142 1896.

hij het voorkomen der laatste midden in de epidermis verklaart als een schijnbeeld, dat gegeven wordt door dwarscoupes van papillen, welke met naevuscellen zijn opgevuld.

LUBARSCH, KROMAYER, KROMPECHER en FICK konden zich oorspronkelijk niet met de epitheliale genese der naevuscellen vereenigen, doch later hebben ze zich op grond van eigen onderzoekingen bij de meening van UNNA aangesloten. KROMAYER ¹⁾ volgt echter bij zijn beschouwingen een geheel aparte richting. Hij heeft het afsnoeringsproces van epidermiscellen duidelijk waargenomen, is overtuigd van afstamming der naevuscellen van het epitheel, doch ziet met speciale bindweefselkleuring fijne collagene vezeltjes tusschen de cellen der naevusnesten, welke UNNA nog niet had opgemerkt. KROMAYER beschouwt deze fibrillen als een product der naevuscellen, die wel is waar afkomstig zijn van het epitheel, *doch morphologisch gelijkwaardig worden aan bindweefselcellen*. De uitspraak van BARTH: „*omnis cellula e cellula ejusdem generis*” wordt hiermede door KROMAYER volledig verzaakt.

RIBBERT verkondigt in 1897 ²⁾ een meening, die men herhaald vindt in zijn *Geschwulstlehre* ³⁾ en welke weer afwijkt van alle voorgaande. RIBBERT brengt n.l. de naevuscellen in verband met de chromatophoren. Dit zijn vertakte pigmentcellen, waaraan hij groote beteekenis toekent. Volgens RIBBERT ontwikkelen zich hieruit de maligne melanotische tumoren, de „chromatophoromen”; de naevi zijn „vorstufen” van deze en de naevuscellen jeugdige, nog onvolkomen ontwikkelde chromatophoren. Kort samengevat is RIBBERTS gedachtengang aldus geweest:

Aan het oog, vermoedelijk uitgaande van de chorioïdea,

¹⁾ 68^e Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte. Frankfurt a. Main 1896.

²⁾ Ueber das Melanosarkom. Ziegler's Beiträge, Bd. 21, 1897.

³⁾ Uitgave 1904 en 1914.

komen maligne gepigmenteerde tumoren voor, welke als regel zeer vele vertakte gepigmenteerde cellen bevatten, die RIBBERT geïsoleerd, door pluispreparaten van dergelijke verse melanomen te maken, onder het microscoop kon laten zien. Deze tumorcellen zijn van dezelfde soort als de pigmentcellen die normaal voorkomen in de chorioïdea. De normale pigmenthoudende cellen zullen dus, door te gaan woekeren, de tumoren doen ontstaan. Niet alle tumorcellen evenwel zijn vertakt of bevatten pigment; men ziet ook pigmentcellen van meer uitgerekten band- of ronden vorm, terwijl andere geheel on gepigmenteerd zijn. Tusschen deze soorten ziet RIBBERT alle denkbare overgangen. De ronde of platte pigmentcellen vat hij op als contractie- of degeneratievormen der typische, vertakte chromatophoren.

Identiek met deze tumoren beschouwt hij de melanotische gezwellen op de huid. In deze huidsarcomen overwegen de ronde contractievormen of de on gepigmenteerde cellen, welke bij het oog de minderheid vormen. Dit is slechts een gradueel verschil. Deze huidtumoren moeten dus, evenals die van het oog, uitgaan van pigmentcellen. Dit komt overeen met hetgeen de praktijk leert: de naevi zijn veelal het uitgangspunt van deze gezwellen. De pigmentcellen uit de naevi zijn dus analoog aan die van de chorioïdea. De naevi zelve, waarin naast deze cellen nog andere minder- en niet gepigmenteerde voorkomen, vormen ontwikkelingstrappen van de chromatophoromen. Op grond van overgangen, welke hij ook ziet bij het bestudeeren der naevi, houdt RIBBERT de naevuscellen, d. z. de on gepigmenteerde of weinig gepigmenteerde cellen, voor ontwikkelingsvormen van de chromatophoren. Deze overgangen bestaan in het grooter worden der naevuscellen; ze worden protoplasma-rijker, vertakken zich en gaan min of meer pigment vormen, doch niet zooveel als de echte chromatophoren. RIBBERT acht het boven allen twijfel verheven dat deze laatste van mesenchymalen

oorsprong zijn. Daaruit volgt dus, dat ook de naevuscellen als ontwikkelingsvormen der pigmentcellen van het mesenchym afkomstig zijn.

RIBBERT bestrijdt voorts UNNA en diens aanhangers. Hij geeft toe, dat het voor kan komen, dat men de grenzen tusschen epidermiscellen en daar onmiddellijk tegenaanliggende naevuselementen in het corium niet met zekerheid kan aanwijzen en er dus schijnbaar overgangen van het eene weefsel in het andere bestaan, doch, laat hij er op volgen: „Man muss beachten dass wenn man die Grenze nicht sieht, daraus auch nicht auf den Uebergang der Zellarten in ein ander geschlossen werden darf”. De overgangscellen, welke het vormenverschil tusschen de epitheel- en naevuscellen overbruggen en die door de aanhangers der epitheliale theorie, speciaal door KROMAYER, steeds weer worden beschreven, heeft RIBBERT nog nooit gezien. Hij ziet geen overgangen, wel een dicht opeen liggen en acht hetgeen KROMAYER hierover zegt, veel te vaag om bewijzend te kunnen zijn voor een epidermale afkomst: „Ausser der Localisation der Zellhaufen im Epithel vermag er (KROMAYER) keine bindenden Beweise dafür anzuführen.”

Elders zegt hij in zijn „Geschwulstlehre”: „Dasz hier eine Abstammung vom Epithel vorliegt ist eine ungenügend gestützte Annahme. Man glaubt freilich Uebergänge zu sehen, aber sie sind meines Erachtens nicht vorhanden. Ich sehe immer deutliche Unterschiede, niemals unzweifelbare Uebergänge.”

Bovendien acht hij de aanwezigheid van fibrillen tusschen de naevuscellen bewijzend voor hunne bindweefselnatuur. RIBBERT meent derhalve dat er nu maar twee wegen openstaan: of de naevuscellen ook genetisch als bindweefselementen te beschouwen, of, wanneer men volhardt met ze voor epitheliaal te houden, de meening van KROMAYER aan te hangen en een metaplasie van epitheel in bindweefsel aan te nemen.

KROMAYER antwoordt hierop ¹⁾ dat in zijn preparaten duidelijk zichtbaar is, hoe midden in het epitheel klompjes veranderde cellen liggen, welke onderling en met het epitheel nog door enkele protoplasmavezels in verbinding staan. De cellen zijn gezwollen, verliezen hun protoplasma en drukken de epitheelcellen in de omgeving eenigszins plat, waardoor de scheiding tusschen het epitheel en deze cellen te voorschijn geroepen wordt. Later volgt afsnoering van de epidermis. Dat RIBBERT dit alles niet ziet, meent KROMAYER hieraan te moeten toeschrijven, dat hijzelf paraffine-coupes snijdt ter dikte van twee micron en in het laboratorium van RIBBERT als regel celloïdine-coupes worden gesneden van 10 micron. Alleen in zeer dunne sneden zijn, volgens KROMAYER, de bedoelde vezels te zien.

In het laboratorium van MAX JOSEPH onderzocht LÖWENBACH ²⁾ een naevus, waaraan hij, aan de hand van serie-coupes, duidelijk meende te kunnen waarnemen, dat de naevuscellen ontstonden door woekering van het endotheel der bloedvaten. Deze woekering geschiedde of excentrisch of concentrisch. In het laatste geval ontstonden tenslotte solide strengen van naevuscellen, doordat het lumen der oorspronkelijke bloedvaatjes geheel verdween.

ZAAIJER komt in zijn dissertatie ³⁾, na een uitvoerige beschrijving van een aantal kleinere en grotere naevi en van eenige gepigmenteerde tumoren, tot de gevolgtrekking, dat de naevuscellen van epithelialen oorsprong zijn. Cellen, nog in het epidermoïdale verband, of reeds daaruit afgesnoerd en welke de boven beschreven veranderingen van gedeeltelijk of geheel ontbreken der rifvormige intercellulair-brugjes benevens een mindere kleurbaarheid van het protoplasma vertoonen, geeft hij den naam van „naevogene” cellen (KROMAYER noemde deze

¹⁾ Ziegler's Beiträge, Bd. 22 1897.

²⁾ Virchow's Archif, Bd. 157 1899, blz. 485.

³⁾ Naevuscellen en naevotumoren 1903.

„Bläschenzellen“). ZAAIJER meent hier met schrompelingsverschijnselen te doen te hebben, hetgeen echter, volgens hem, niet ter zake doet, daar we in deze producten toch moeten zien een eigenschap der cel, om zoodanig te kunnen veranderen. In twee verschillende naevi zag ZAAIJER hoe een dergelijke naevogene cel met een protoplasmadraad nog verbonden was aan een cel, welke de voor het epitheel karakteristieke intercellulairbrugjes bezat.

KROMPECHER ¹⁾ neemt weer een ander standpunt in en onderscheidt twee soorten naevi: „Basalzellen-naevi” en „Cubocellular-naevi”. In zijn verhandeling betoogt hij allereerst, dat de gewone kenmerken voor het carcinoma, n.l. vorm der cellen, rangschikking der cellen en verhouding van het parenchym tot het stroma, voor zijn basaalcellencarcinomen niet steekhoudend zijn. Hij beschrijft tumoren, welke een duidelijken samenhang vertoonen met de epidermis, en waarbij een deel der cellen, voornamelijk aan de peripherie van het gezwel, spoelvormige kernen krijgen, donkerder gekleurd worden, zelfs een ster-vormige gedaante aannemen, en zonder scherp overgang met het bindweefsel versmelten. In een ander geval zag hij in den tumor cystevorming, terwijl de bekleedende, van oorsprong epitheliale cellen, in geenen deele van echte endotheelcellen waren te onderscheiden. Met betrekking tot de verhouding van het epitheel van sommige soorten slijmige basaalcel-carcinomen tot het bindweefsel, zegt KROMPECHER: „dasz die embryonalen nicht oder bloss wenig differenzierten Basalzellen in jeder Hinsicht gewissen Bindegewebszellen gleichen, sich vom Epithel lösen, isoliert ins Bindegewebe verlagert werden können und denn keinesfalls von gewissen Bindegewebszellen zu trennen sind.”

¹⁾ Ziegler's Beiträge, Bd. 37 1905.

Hetzelfde type bindweefselachtige cellen als in zijn basaalcelcarcinomen ziet KROMPECHER ook in die naevi, wier cellen de bekende langgerekte spoelvormige, chromatine-rijke kernen bezitten, waarover ik reeds eerder sprak en meent dan ook dat deze soort voortgekomen is uit woekering van de basaalcellen van het rete Malpighi. De tumoren, welke uit deze „Basalzellen-naevi” ontstaan, onderscheiden zich geenszins van die, welke zich rechtstreeks uit de germinatieve laag ontwikkelen en eveneens dikwijls gepigmenteerd zijn. Deze tumoren moeten dus *melanocarcinomen* genoemd worden.

Wat betreft de naevi, welke uit de grootere protoplasma-rijke cellen met lichtere ronde kernen bestaan, deelt hij het inzicht van UNNA en acht ze ontstaan door afsnoering van veranderde stekelcellen. Deze naevussoort noemt hij „Cubocellular-naevi”.

De veranderde epitheelcellen, („naevogene” cellen, „Bläschenzellen”) welke men ook bij de ontwikkeling der Basalzellen-naevi ziet, beschouwt KROMPECHER als gedoemd om verder te gronde te gaan. Het lijkt hem waarschijnlijk, dat deze regressief veranderde stekelcellen een begunstigenden invloed op de proliferatie van de naburige basaalcellen zullen uitoefenen.

In 1909 verschijnt een publicatie van FICK ¹⁾ over weeke naevi, waarin deze schrijver zich aanhanger toont van UNNA's leer. Hij verwijt den tegenstanders onstandvastigheid: in de eerste jaren, nadat UNNA zijn theorie verkondigde, erkenden zij de veranderde cellen in het epitheel als naevuscellen, welke volgens hen daar echter van het corium uit waren binnen gedrongen; thans, nu het niet meer te miskennen valt, dat die cellen van het epitheel afkomstig zijn, willen zij ze niet meer als naevuscellen beschouwen. Woordelijk zegt FICK: „Man beachte wie sich der gegnerische Standpunkt verschoben hat.

¹⁾ Monatshefte für Praktische Dermatologie, Bd. 48 1909.

Anfänglich wurde von den Gegnern Unna's ohne weiteres zugegeben, es handle sich bei den fraglichen Zellen um Naevuszellen, aber sie seien nicht im Epithel entstanden. Nachdem sich nun doch nicht mehr leugnen lässt, dass diese alterierten Zellen dem Epithel entstammen, wird die Identifizierung der eigentümlich veränderten Zellen mit den Naevuszellen, die früher ohne weiteres zugegeben wurde, beanstandet. Jetzt heisst es, die Epidermisveränderungen sind für die Bildung der Naevuszellen von sekundärer Bedeutung."

Tegenover het alternans dat RIBBERT stelde, meent FICK, dat men zeer goed de epitheliale afkomst der naevuscellen aan kan nemen, zonder uit dien hoofde ook de desmoplasie tot bindweefselcellen te moeten aanvaarden. FICK is n.l. geenszins overtuigd, dat de bindweefselvezeltjes tusschen de naevuscellen, zooals RIBBERT het uitdrukt, „selbstverständlich" slechts door deze cellen kunnen zijn voortgebracht. Hij gelooft, dat die bindweefselnieuwvorming zeer goed terug is te voeren op praeëxisterende bindweefselcellen.

KREIBICH ¹⁾ houdt de naevuscellen voor afkomstig van het epitheel en geheel verschillend van de chromatophoren. De gepigmenteerde epitheelcellen, die hij melanoblasten noemt, bevatten veel lipoïden. Deze lipoïden (door Sudan-kleuring aan te toonen) zijn eveneens aanwezig in de naevuscellen, doch ze ontbreken in de chromatophoren. Men vindt ze wèl in de kleurlooze of weinig gekleurde cellen der melanotumoren. Bevatten deze laatste geen lipoïden, dan neemt KREIBICH aan, dat hij daar met een anaplastische afwijking der cel heeft te maken.

Zich hiertegen verwerende, begint RIBBERT ²⁾ met toe te

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschr. 1911, blz. 1541 en blz. 2193.

²⁾ Geschwulstlehre 1914.

stemmen, dat de lipoïden ongetwijfeld in verband zullen staan met de pigmentteering. Worden nu evenwel de lipoïdestoffen niet in de pigmentrijke chromatophoren gevonden, dan zal dit zijn oorzaak hierin vinden, dat de lipoïden geheel verbruikt zijn geworden voor het pigment.

Het belangrijkste werk, dat met betrekking tot het naevuscellenvraagstuk in de laatste jaren werd geleverd, vormen wel de pigmentstudiën van BLOCH ¹⁾. BLOCH concludeert tot een uitsluitend epitheliaal ontstaan van het pigment; in het mesodermale cutisweefsel wordt het niet gevormd. Op dezelfde wijze als door WINKLER en SCHULZE in het mengsel van α -naphtol, en dimethylparaphenyleen-oplossing een kleurstof werd gevonden, welke door een ferment (phenolase) in de leucocythen en verschillende klierzellen, o. a. in de zweetklieren van de huid, een blauwe reactie (indophenol) gaf, ontdekte BLOCH in het dioxyphenylalanine (= dopa) een chemische verbinding, welke onder invloed van een oxydeerend ferment (dopa oxydase) een bruine verkleuring gaf, hetzij in korrelvorm, hetzij diffuus, en wel in de volgende celsoorten en weefsels:

- 1°. de basaalcellen van de epidermis,
- 2°. de stekelcellen van de epidermis,
- 3°. uitwendige wortelschede der haren en wel voornamelijk in de lamina vitrea daarvan.
- 4°. de epitheliale cellen, welke onmiddellijk op den haarpapil liggen.
- 5°. naevuscellen,
- 6°. melanotische maligne huidtumoren.
- 7°. de secernerende cellen der zweetklieren.
- 8°. leucocythen, en voorts

¹⁾ Archif f. Derm. und Syph., Bd. 124 2^e Heft 1917. Zeitschrift für die Gesamte experimentelle Medizin. Bd. 5 Heft 4—6 1917.

9°. in dwars gestreept spierweefsel, zeer waarschijnlijk in endotheelcellen en misschien in zenuwweefsel. (Men is bezig dit nog nader te onderzoeken).

Daar echter in 7°. en 8°. ook de WINKLER—SCHULZE kleuring positief uitvalt, m. a. w. de dopareactie steeds ook in diè celsoorten optreedt, waar de polyphenolenreactie tot stand komt, oxydeert volgens BLOCH zonder twijfel de phenolase ook de dopakleurstof. Het omgekeerde geschiedt niet: de indophenol-synthese ontstaat nièt in de epidermis en wortelschede der haren, noch in de naevuscellen en in de melanotische huidgezwellen. De dopaoxydase is dus specifiek en men vindt ze uitsluitend in de genoemde epitheliale elementen, cellen der naevi en naevotumoren, benevens het onder 9°. genoemde weefsel, terwijl elk spoor daarvan in het bindweefsel der cutis ten eenenmale ontbreekt.

Dat nu deze dopa-oxydase tevens het oxydeerend ferment is, dat uit een nog onbekende moederstof, welke chemisch evenwel zeer na aan de dopastof verwant moet zijn, het huidpigment, de melanine, doet ontstaan, motiveert BLOCH op de navolgende wijze:

1°. de celfunctie, welke de pigmentvorming in de cel beheerscht, is onderhevig aan groote schommelingen en wordt zeer licht en verschillend beïnvloed door tal van uitwendige en inwendige factoren, als: klimaat, ras, licht, warmte.

Hetzelfde geschiedt met de dopa-oxydase, wat blijkt uit tal van proeven door BLOCH genomen.

2°. Er bestaat parallellisme tusschen de sterkte van de dopareactie d. i. dus de fermentsterkte en het pigmentgehalte van de huid.

3°. De topografische ligging van het dopa-ferment en de plaats waar het melanine gevormd wordt, dekken elkander.

Recapituleerend, beweert BLOCH in de dopa een stof te

hebben gevonden, welke een zeer gevoelig reagens is op een specifiek ferment, waaraan de functie van pigmentvorming is verbonden en dat zich nagenoeg uitsluitend bevindt in de cellen van de opperhuid of in de direct daarvan afgeleide cellen, in de naevuscellen en naevotumoren. Daar het mesenchymale cutisweefsel de dopareactie niet geeft, meent BLOCH thans een onomstootelijk bewijs te hebben geleverd voor de epitheliale afkomst van de naevuscellen, waartoe de morphologische studiën nog steeds in gebreke waren gebleven.

Het ligt in de rede, dat een mededeeling van RIBBERT ¹⁾ niet lang op zich zou laten wachten: RIBBERT's chromatophorentheorie schijnt toch met de bovengemelde uitkomsten volkomen in strijd. Hij stelt naar aanleiding van BLOCH's beweren, dat de pigmenthoudende cellen van het bindweefsel de dopareactie niet geven, omdat deze blijkbaar de dopaoxydase niet bevatten, de volgende vraag: Hoe komt het pigment dan in de bindweefselcellen van de cutis?

De dopasubstantie wordt klaarblijkelijk niet aan de coriumcellen toegevoerd, want het zou niet tot pigment kunnen worden, daar de oxydase ontbreekt. De oxydase wordt daar ook niet, van de epidermis uit, heen versleept, want met dopa ontstaat in het bindweefsel geen bruine verkleuring. Het pigment moet dus in toto worden vervoerd uit epitheelcellen naar de bindweefselementen. Hiervoor, meent RIBBERT, zijn stellig nog geen afdoende bewijzen gegeven. Ook lijkt het hem zeer onbegrijpelijk langs welken weg het pigment b.v. toegevoerd moet worden naar pigmentcellen in de pia mater en in de chorioïdea. Het zou rationeeler zijn aan te nemen, dat de chromatophoren geen dopareactie vertoonen, omdat ze tot volle differentiatie zijn gekomen en daarmee de oxydase uit de

¹⁾ Centralblatt für Algem. Pathol. und Pathol. Anat. Bd. XXIX No. 10 1918.

cellen verdwijnt. Met een dergelijk verdwijnen tengevolge van een zekeren graad van ontaarding, zou ook kunnen worden verklaard, dat BLOCH in een melanocarcinoma slechts een deel der cellen de reactie zag geven.

Gesteld dat de naevuscellen inderdaad van epithelialen oorsprong zijn, dan zou, zoo zegt RIBBERT, dit aan zijn opvatting omtrent de pigmentsarkomen, nog niets behoeven te veranderen. Dan zou alleen blijken, dat zijn zienswijze, dat de naevuscellen onontwikkelde chromatophoren zijn, niet juist is geweest en dat deze werkelijk als een aparte celsoort moeten worden beschouwd. RIBBERT moet ook in dit laatste geval volhouden, dat dan de epitheliale naevuscellen het karakter van bindweefselcellen hebben aangenomen blijkens de fibrillenvorming, welke tusschen de cellen wordt gevonden.

Aan het slot van het verweer voorziet RIBBERT zelfs de mogelijkheid dat de chromatophoren van het epitheel zouden kunnen afstammen. In dat geval zou de bouw der chromatophoromen veel begrijpelijker worden. Sommige bestaan n.l. uit ronde of polygonale cellen, op epitheel gelijkend, zoodat men ze voor carcinomen zou willen houden. In dat geval krijgen blijkbaar de chromatophoren hun oorspronkelijk ectodermaal karakter terug.

Na deze historische uiteenzetting van de voornaamste opvattingen, welke zich in den loop der jaren omtrent de genese der naevuscellen deden gelden, wil ik nu melding maken van mijn eigen onderzoek te dezen opzichte. Hieraan moge voorafgaan een korte beschrijving van het weefselmateriaal, dat ik verwerkte, en van enkele technische details bij de voorbereiding tot het snijden der preparaten en de toegepaste kleuringsmethoden.

C. MATERIAAL.

Het weefselmateriaal, dat ik voor het onderzoek heb gebruikt, was steeds afkomstig van de huid van cadavers. Ik nam daaruit weg al of niet gepigmenteerde, kleinere of grootere vlekken, vlakke of papillomateuze tumortjes, kortom steeds zulke anomalieën, welke men als zachte of harde naevi kent. Ook onderzocht ik eenige epheliden ter vergelijking met de naevi en microscopiseerde enkele teleangiëctasieën (naevus araneus, angiëctatisch papilloom) en verrucae seborrhoïcae. Op deze laatste preparaten zal ik niet uitvoerig terugkomen; het onderzoek geschiedde meer voor mijzelf, volledigheidshalve. Van de bewerkte naevi en epheliden wil ik er slechts eenige bespreken, n.l. die, welke mij het meest geschikt voorkomen voor de bestudeering der naevuscellen-genese.

D. METHODEN.

Tot het vervaardigen van de microscopische preparaten, heb ik mij bediend van het celloïdine- en het paraffine-microtoom. Voor zoover de grootte der te onderzoeken objecten dit toeliet, sneed ik deze in tweeën; van de eene helft maakte ik een celloïdine-, van de andere een paraffinepreparaat. Ik deed dit omdat beide methoden verschillende nadeelen bezitten.

De celloïdine-coupes laten sommige kleur-methoden, vooral die, waarin de intensief kleurende violetten voorkomen, niet toe, tenzij men eerst de celloïdine in alcohol-aether weer uit het weefsel verwijdt. Dan gaat echter het verder kleuren door de broosheid van het weefsel met groote technische bezwaren gepaard en is de kans gering, van deze kleine coupes aan het einde der bewerking een bruikbaar preparaat over te houden.

Het nadeel der paraffine-methode bestaat, speciaal voor huid, in de onzekerheid of het stukje zoodanig gemakkelijk is te snijden, dat er serie-snedes van zijn te verkrijgen. Juist de huid is een vrij moeilijk object voor het microtoom.

Het hardingsproces, dat voorafgaat aan de paraffine-insluiting, liet ik verlopen op de wijze, zooals ik had leeren kennen in het laboratorium van Dr. SCHOO te Amsterdam. Het huidlapje, dat zoo dun mogelijk wordt gemaakt, wordt gebracht in een vloeistof, welke bestaat uit 10 deelen 40 % formaline en

90 deelen 80 % alcohol. Hierin blijft het 24 uur. Dan gaat het gedurende 36 uren in absoluten alcohol, waarna men wel zeker kan zijn, vooral wanneer in dien tijd de alcohol nog eens wordt ververscht, dat het preparaat watervrij is geworden. Op de bekende wijze is dit na te gaan door een druppel van den alcohol in wat xylol te laten vallen. Troebelt deze, dan bevat de alcohol water en dient het stukje nog eenigen tijd in verschen, absoluten alcohol te worden gebracht. Daarna brengt men het in aceton en plaatst het een uur lang in de broedstoom bij $\pm 60^\circ$. Men moet zich nauwkeurig aan dezen tijd houden, omdat, bij een langer verblijf in aceton, het preparaat zeer bros wordt en daardoor niet snijdbaar. Vervolgens legt men het twaalf uur in de paraffine bij een temperatuur van $\pm 60^\circ$. Hierna kan het worden ingesloten en gesneden.

Gebruikte ik inplaats van aceton, welke thans zeer schaarsch is, een mengsel cederolie met xylol, gelijke deelen, dan kreeg ik ook zeer bruikbare preparaten. Het scheen mij toch toe, dat, in dat geval, de kans op niet-snijden grooter was, dan wanneer men aceton gebruikt.

Het opplakken der sneden deed ik bij uitzondering volgens de Japansche warm water-methode. In den regel gelukte het mij de coupes, voorzichtig met den vinger drukkende, voldoende vlak op het objectglas te krijgen. Als plakmiddel gebruikte ik eiwit-glycerine, bestaande uit gelijke deelen glycerine en geknipt eiwit, welke zeer dun op het voorwerpglas werd uitgestreken. Terloops zij opgemerkt, dat de eiwit-glycerine, zooals GRÜBLER die in den handel brengt, voor deze methode onvoldoende kleeft. Gebruikt men het mengsel volgens bovenstaand recept, dan doen zich geen moeilijkheden door losweken voor. Zorgt men er voor het middel zeer spaarzaam te gebruiken, dan ondervangt men het bezwaar, dat het door den alcohol neer-

geslagen eiwit hinderlijk mee gaat kleuren, waardoor de scherpe teekening in het preparaat verloren gaat. Bij de epitheelvezelkleuring volgens KROMAYER—BENEKE kleurde het methylviolet het spoortje eiwit toch nog zeer duidelijk. Echter bleek mij bij de differentiatie met aniline-olie en xylol, dat het eiwit de kleurstof spoediger verliest, dan de epitheelvezels, zoodat het ook bij deze kleurmethode geen nadeel met zich bracht.

Ter voorbereiding van de preparaten voor de celloïdine-insluiting, heb ik geheel de methode gevolgd, zooals deze in het laboratorium van Prof. REDDINGIUS wordt toegepast. De fixatie geschiedde in alcohol of formaline, naar gelang dit wenschelijk geoordeeld werd met het oog op de later toe te passen kleuringen. Het huidstukje werd met spelden op een stukje kurk uitgespannen, om schrompeling te voorkomen.

Hardt men in formaline, dan gebruikt men hiervoor 5 % formaline-oplossing, waarin men het weefsel bij 60° eenige uren laat staan. Daarna doorloopt het alcohol in stijgende concentratie, tot het watervrij is en komt dan in gelijke deelen alcohol-aether. Het hangt af van den vetrijksdom van het preparaat, hoe lang het hierin moet blijven liggen; meestal is 24 uren voldoende. Nu wordt het achtereenvolgens gebracht in drie celloïdine-oplossingen en in elk van deze late men het 48 uren staan in de broedstoof. Oplossing celloïdine I bevat weinig celloïdine in alcohol-aether, heeft nog bijna de vloeibaarheid van water. Oplossing II bevat meer celloïdine en staat in vloeibaarheid tusschen I en III in, welke laatste zoo dik is dat ze juist nog even in het fleschje is te schudden. Wanneer op deze wijze het stukje voldoende met celloïdine is doortrokken, legt men het met een vlakke zijde op een glazen blokje, giet er wat celloïdine III overheen en laat deze nu verdampen, hetgeen het best schijnt te gebeuren onder een klok, die juist even over den rand van de tafel reikt, terwijl

naast het blokje een horlogeschaaltje met chloroform staat. Het blokje wordt nu bewaard in alcohol van 70 %.

Wil men de formaline-fixatie vermijden, dan legt men het opgespannen preparaat in alcohol van 96 %, na 24 uur in absoluten alcohol, tot het watervrij is, waarna alles verder verloopt, als bij de formaline-fixatie werd beschreven.

De coupes, welke ik van de paraffine-blokjes sneed, waren 4 à 5 micron dik, de celloïdine-sneden 10 micron. Onder het microscoop vertoonen ze dan dezelfde dikte. Dit klinkt eenigszins paradox en moet verklaard worden door de schrompelende werking van aceton, cederolie en xylol. De formaline en alcohol zijn daaraan minder schuldig: deze vloeistoffen worden ook gebruikt voor de celloïdine-insluiting, en celloïdine-sneden verschillen weinig van vriescoupes ter zelfder dikte van versch materiaal gesneden.

Van de gevolgte kleur-methoden noem ik in de eerste plaats de meest gebruikelijke kleuring met haematoxyline en eosine.

Verder gebruikte ik voor de kleuring van het collagene bindweefsel de methoden van VAN GIESON en RIBBERT. De VAN GIESON-preparaten, welke, door het prachtige kleuren-contrast tusschen epitheel en bindweefsel, uit een oogpunt van overzichtelijkheid boven die volgens RIBBERT zijn te prefereeren, staan evenwel, waar het op fijnheid van kleuring aankomt, bij de laatste ten achter. Meerdere malen kon ik waarnemen dat de VAN GIESON-methode geen fibrillen tusschen naevuscellen kleurde, waar de kleuring van RIBBERT ze in een volgende coupe wel degelijk aantoonde.

Aan deze laatste methode verbond ik een voorkleuring met verdunde waterige fuchsine oplossing, waarna de kleuring als volgt verloopt:

Verzadigde waterige fuchsine opl. ($10 \times$ verdund) $\pm$ 3 min.
afspoelen in water.

10 % waterige phosphormolybdeen-zuur opl. $\frac{1}{2}$ à 1 min.

haematoxyline van RIBBERT ($1 \times$ verdund) 10 min.
afspoelen in water.

alcohol 96 % — abs. alcohol — Xylol.
insluiten in canadabalsem. ¹⁾

De kleuring mislukt gemakkelijk door het overkleuren van fuchsine of haematoxyline. Slaagt men er in, eenige goede preparaten te krijgen, dan geven ze een zeer mooi beeld, daar het verschil tusschen eenerzijds de epitheelvezels en het protoplasma, welke rood en anderzijds de bindweefselfibrillen, die blauw zijn, zoo scherp uitkomt.

Voor de elastische vezels gebruikte ik de elastine-kleuring van WEIGERT, gewijzigd door HART.

Voor het aantoonen der epitheelvezels, volgde ik de beide door UNNA aangegeven kleuringswijzen en de methode van KROMAYER-BENEKE.

Bij de kleuring met anilinegentiaanviolet, opvolgend Jodeeren en differentieeren vermeldt UNNA niet, gelijk hij doet bij zijn Wasserblau-saffranine-methode, dat de celloïdine verwijderd moet worden. Naar mijn ondervinding moet dit ongetwijfeld geschieden. Steeds zien we de celloïdine zeer hinderlijk meekleuren

¹⁾ Het is mij niet duidelijk, of RIBBERT in zijn Geschwulstlehre van 1914 blz. 116, waar hij spreekt over kleuring van *bindweefsel*, deze zelfde kleuring bedoelt. Hij geeft op een voorkleuring met fuchsine en nakleuren met de haematoxyline van MALLORY voor het C. Z. S. De samenstelling van deze laatste is anders dan de haematoxyline van RIBBERT voor collagene vezels, waarvan het recept luidt:

10 % phosphormolybdeen-zuur	10 cc.
Haematoxyline	1.75 gr.
Water	200 cc.
Acid. carbol. cryst.	5 gr.

en bij de differentiatie laat zij de kleurstof niet eerder los, dan het weefsel zelf. Deze eisch tot verwijdering der celloïdine, staat dus vrijwel gelijk met het judicium, dat voor celloïdine-coupes deze methode niet bruikbaar is (zie blz. 57).

Wat de Wasserblau-saffranine kleuring van UNNA betreft, heb ik steeds groote moeite ondervonden om bij de differentiatie de kleurschakeeringen in het preparaat te doen ontstaan, zooals UNNA deze aangeeft. Daardoor zijn de beelden dikwijls niet demonstratief. De methode van KROMAYER—BENEKE (alleen voor paraffine-coupes) voldeed mij beter.

Uit het voorgaande blijkt, dat er voor celloïdine-preparaten geen enkele speciale kleuring op epitheelvezels praktisch is te gebruiken. Een groot bezwaar lijkt mij dit niet. Mijn preparaten hebben mij den indruk gegeven, dat de speciale methoden wel is waar de vezels zeer goed te zien gaven, doch niet beter dan een goed gelukt VAN GIESON-preparaat; ja zelfs een dunne met haematoxyline-eosine gekleurde coupe kan ze prachtig vertoonen. Ook de bindweefselkleuring van RIBBERT met fuchsine-voorkleuring laat ze zeer duidelijk zien.

Men moet bedenken dat het gebruik van de immersie-lens hierbij steeds is aan te bevelen.

E. EIGEN ONDERZOEK.

a. Gepigmenteerd, rond, niet verheven vlekje met een middel-lijn van een paar mM., genomen uit de huid van den bovenarm van het lijk van een 40-jarigen man. Formaline-fixatie. Insluiting in celloïdine. Dikte der coupes 10 micron.

Ik sneed hiervan 50 serie-coupes.

Kleuring met haematoxyline en eosine, volgens VAN GIESON, RIBBERT en WEIGERT.

Epidermis. De epidermis vertoont over het grootste gedeelte, waar ze het veranderde corium overdekt, zeer oppervlakkige papillaire golving. De hoornlaag geeft geen reden tot bijzondere opmerking. De stekellaag is op de meeste plaatsen slechts 2 à 3 celrijen dik; een aparte basale laag is evenals in de aangrenzende normale huid, niet duidelijk te onderscheiden.

Tal van stekelcellen vertoonen een degeneratieve verandering: het protoplasma vervalt in fijne korrels en er ontstaat een ongekleurde ruimte in de cel. Epitheelvezels zijn aan sommige dezer cellen niet meer te onderscheiden. De kern vertoont eveneens verandering, zich openbarende in een dikwijls saamgedrukten langwerpigen vorm en duidelijker tintie. Dezelfde veranderingen ziet men ook in de aangrenzende opperhuid, waar deze normale cutis begrenst.

Het pigment is rijkelijk voorhanden. Het groepeert zich veelal in den vorm van een kapje op de celkern, voornamelijk in de onderste cellaag. Dat zich tusschen deze gepigmenteerde

cellen, zulke met sterk vertakte vormen zouden bevinden, gelijk EHRMANN ze beschrijft ¹⁾ ²⁾, laat zich aan deze preparaten niet demonstreeren. Wel ziet men somwijlen het pigment een eindweegs straalsgewijs in het corium uitloopen, doch eenzelfde protoplasma-uitvloeiing ziet men ook aan niet-gepigmenteerde basaalcellen. Men behoeft daarin dus geen teeken van pigmentbeweging te zien. In de preparaten, gekleurd met haematoxyline van RIBBERT en fuchsine-voorkleuring is een en ander zeer goed waar te nemen.

De interpapillaire spruiten zijn niet bijzonder lang, doch rijkelijk aanwezig. Misschien zou in dit opzicht van eenige woekering sprake kunnen zijn.

Corium. Direct onder de epidermis en ook rondom de epitheelkolven ziet men het corium tot beneden de papillairlaag gevuld met een eigenaardige soort cellen, de naevuscellen. De kernen zijn meest ovaal of langwerpig, vrij sterk getingeerd en onderscheiden zich daardoor aanmerkelijk van de epitheelcellen met ronder en minder sterk gekleurde kern. Ze gelijken het meest op bindweefselcellen van niet al te jeugdig granulatieweefsel. De naevuscellen vullen diffuus het corium op.

Met eenige moeite herkent men in dit kernrijke weefsel verschillende bloedvaatjes met hunne endotheliën. Oppervlakkig beschouwd, schijnt het, of men hier met een zuilvormige rangschikking der naevuscellen heeft te doen. Doch wanneer men ter vergelijking de aangrenzende normale cutis beziet, met zijn naar de papillen verloopende vaatjes, waarvan dikwijls het lumen niet in het preparaat ligt en welke aangeduid worden door een band van kernen, die moeilijk van naevuscelkernen zijn te onderscheiden, dan herkent men ditzelfde beeld in het

¹⁾ Vierteljahresschrift für Dermat. und Syphilis Bd. XII 1885 en Bd. XIII 1886.

²⁾ Handbuch der Hautkrankheiten von MRAČEK. Pigmentanomalieën.

naevusgebied. Ongetwijfeld moeten de schijnbare zuilvormige celgroepeeringsen in den naevus grootendeels worden beschouwd als tangentiaal aangesneden vaatjes.

Gelijk ik reeds opmerkte, is het onderscheid tusschen epitheel- en naevuscellen in den regel duidelijk en waar deze laatste zich tegen het epitheel aanleggen, daar is men toch geen enkele maal in tweestrijd, of men een epitheel- of naevuscel voor zich heeft, hoewel men hier en daar zeer goed waarneemt, wat UNNA aanleiding gaf te spreken van „abtropfen” der naevuscellen uit het epitheel. Bedrieglijke overgangen worden niet gezien, zelfs niet teweeggebracht door de boven beschreven gevacuoliseerde epitheliën, zooals dit wel in sommige der volgende preparaten het geval is.

Midden in de naevusmassa ziet men klompjes epitheel liggen; dit zijn dwars doorgesneden „Zapfen”. Ze zijn te herkennen aan de epitheliale rangschikking en hunne protoplasmabrugjes. Met de onmiddellijk aanliggende naevuscellen is ook hier geen vergissing mogelijk; het verschil tusschen beide celsoorten is steeds duidelijk zichtbaar.

Tusschen de naevuscellen liggen veel bindweefselfibrillen. Met de methode van RIBBERT worden zeer dunne vezels gekleurd, welke men mist in de VAN GIESON-preparaten.

Ook in het corium ligt het pigment in rijkelijke hoeveelheid langs vaatjes, maar ook op grooten afstand daarvan verwijderd. Het ligt deels rondom kernen, terwijl het fijne uitloopers zendt naar verschillende zijden, deels geheel onafhankelijk van kernen in ronde of onregelmatige klompjes, alsof het daarheen willekeurig is versleept.

Ver buiten het naevusgebied vindt men in het corium nog pigment liggen, zij het ook in geringere hoeveelheid dan in den naevus zelf. Het ligt zeer opvallend in het verloop van capillairen. De epidermis is hier geheel vrij van pigment.

b. Halve cent groote, donkerbruin gekleurde vlek, welke zich even verheft boven het niveau van de huid in de pubisstreek van het lijk van een 20-jarig meisje. Het oppervlak is zeer licht gegroefd.

De helft werd gefixeerd in alcohol en gebracht in celloïdine, de andere helft, na harding in alcohol-formaline, in paraffine ingesloten.

Kleuring met haematoxyline en eosine, VAN GIESON, RIBBERT KROMAYER—BENEKE.

Epidermis. Deze is nergens onderbroken. De papillaire inzinkingen zijn aan de peripherie dieper en breeder dan normaal, in het centrum veel smaller, alsof ze zijn samengedrukt. De hoornlaag is iets verdikt. De stekellaag is opvallend dun, vooral in het middengedeelte, en daar niet meer dan 1 à 2 cellagen dik, terwijl een aparte basaalcellenrij niet te herkennen of zeer onduidelijk is. Hoewel de normale epidermis in de omgeving ook dun is, is het toch wel zeker, dat deze boven den naevus, vooral in het midden, atrophisch is geworden. De cellen hebben diensengevolge hun polygonalen vorm verloren, zijn plat gedrukt, de kernen kleiner en spoelvormig geworden. Van eenige woekering blijkende uitvergrooting van epitheelspruiten is geen sprake.

Hier en daar, op plaatsen waar het epitheel het minst atrophisch is, dus in hoofdzaak aan de peripherie, ligt eenig pigment in de cellen.

Corium. Het corium is overvuld met naevuscellen, waarvan de kernen voor het meerendeel spoelvormig zijn en veel chromatine bezitten. De rangschikking is niet overal gelijk. Eenigszins schematisch weergegeven, zijn de verhoudingen als volgt: in het centrum liggen de cellen, de papillenlaag opvallend, in groepjes bijeen, omgeven door een bindweefselring.

Daaronder verlopen strengen van naevuscellen, voor 't meeren-deel evenwijdig met het huidoppervlak. Volkomen scherp scheidt deze formatie zich af van de diepere cutislagen, welke talrijke lymphspleten vertoonen, die in dezelfde richting loopen als de celstrengen. Terzijde naderen deze laatste de epidermis; hier verdwijnen de ronde nesten.

Een dun laagje bindweefsel scheidt, in het midden voornamelijk, de naevuscellen van die der epidermis. Meer naar de randen verdwijnt het; hier stooten de cellen direct tegen elkaar en het is dikwijls moeilijk, soms zelfs onmogelijk, de grens tusschen beide soorten te trekken. Dit wordt veroorzaakt doordat:

1°. De platgedrukte epitheliën met dunne donkere spoelvormige kernen moeilijk te onderkennen zijn van de naevuscellen.

2°. De epitheelvezels, als speciaal kenmerk van het epitheel, zeer onduidelijk zijn, wat vermoedelijk samenhangt met den algemeen atrophischen celtoestand.

3°. Omdat een coupe van 4 à 5 micron nog te dik is, om te voorkomen, dat op de grens de beide celsoorten op elkaar liggen.

Waar hier en daar de epidermis nog kleine spruiten vertoont, hebben de cellen meer hun epitheliaal karakter behouden; hier vervalt dan ook weer grotendeels de moeilijkheid om de celtypen uit elkaar te houden.

Het is dus juist op plaatsen, waar men eventueele ontwikkeling van naevuscellen uit de epidermis nièt zou verwachten, n.l. waar deze atrophisch is, dat men moeite heeft de identiteit der cellen vast te stellen, terwijl daar waar zich „Zapfen” bevinden, en men de ontwikkeling wèl zou kunnen verwachten, dit bezwaar geenszins bestaat.

In de dieper gelegen strengvormige naevusmassa krijgt men een indruk, alsof er eenig verband bestaat tusschen de lymph-

vaten en de naevuscellen. Soms ziet men dat de strengen een spleetvormige ruimte, welke met rustig endotheel is bekleed, tusschen zich bevatten; een ander maal ziet men het endotheel van zulk een spleet, aan één zijde een eindweegs begeleid door naevuscellen. Waar we evenwel in een gebied, waarin lymphspletten en naevuscellen in groote menigte dooreen liggen, allerlei beelden kunnen verwachten, mag m. i. aan het bovenstaande geen bijzondere beteekenis worden gehecht.

Het bindweefsel ligt in hoofdzaak tusschen de celnesten en celstrengen en scheidt deze van elkander. Tusschen de cellen afzonderlijk vindt men ook fibrillen, doch in gering aantal. Ze zijn vooral in RIBBERT-preparaten zichtbaar.

Bloedvaatjes kan men als zoodanig niet herkennen; wel hier en daar endotheliën, die een lumen schijnen te begrenzen, doch alles wordt vervaagd, door het er zich overheen leggen en tusschendingen der talrijke naevuscellen.

Pigment is in matige hoeveelheid aanwezig. Het ligt meestal in ronde klompjes om de kernen, soms de kern geheel bedekkend, of zelfs meerdere kernen tegelijk. Ver buiten den naevus treft men het in de cutis, opgehoopt om bindweefselkernen, nog aan.

c. Ovale, donker-bruine, iets verheven vlek ter grootte van 2×4 mM. geëxcideerd uit de huid van de buik van het lijk van een 54-jarigen man.

Fixatie in alcohol-formaline, insluiting in paraffine. Coupe-dikte $4\frac{1}{2}$ micron.

Kleur-methodes: haematoxyline en eosine, VAN GIESON, RIBBERT, KROMAYER—BENEKE.

Epidermis. De epidermis vertoont geen woekeringen, noch in den vorm van hyperkeratose, of acanthotische verdikking

der Malpighische laag, noch zich uitende in abnorme „Zapfen“-ontwikkeling. Wel zijn deze laatste aanwezig, doch niet in overmatig aantal en niet bijzonder ver in 't corium reikend. Op enkele plaatsen is zelfs sprake van atrophie van het epitheel. Daar bestaat de stekellaag gemiddeld uit slechts twee sterk afgeplatte cellagen. Wat evenwel het beeld door de geheele opperhuid heen beheerscht is de celverandering, die ik reeds in het eerste preparaat heb beschreven, en welke hier nagenoeg elke cel vertoont. In het beginstadium ziet men rondom de kern een helderen hof, omgeven door een zoom van protoplasma, welke door epitheelbrugjes verbonden is met de aangrenzende cellen. De kern vertoont eenige schrompeling, wordt wat onregelmatig van vorm en kleurt zich iets sterker dan gewoon. Bij toenemende degeneratie wordt de kern nog meer vervormd tot een langwerpigen spoelvorm, kleurt zich zeer donker; de ongekleurde hof is breeder geworden en de protoplasmarand smaller. Dit is de overgang naar een nog sterker veranderden celvorm, waarbij de cel als afzonderlijk element moeilijk meer te herkennen is, de platgedrukte kern in een ongekleurde holte tusschen de andere epitheelcellen ligt en de protoplasmavezels verdwenen zijn.

De cellen, welke deze sterkste veranderingen vertoonen, bevinden zich niet steeds in de onderste gedeelten, grenzende aan het corium, doch liggen willekeurig in de stekelcellenlaag verspreid.

Corium. In het corium ziet men een dichte opeenhooping van naevuscellen, waarin geen systematische rangschikking is te ontdekken. De grens naar beneden is scherp, loopt evenwijdig met de oppervlakte en op een afstand daarvan verwijderd, gelijk aan ongeveer tweemaal de dikte der papillenlaag. De kernen der naevuscellen zijn deels spoelvormig-plat en donker gekleurd, deels van meer ronden vorm en lichter tintie. Deze typen zijn niet aan een bepaald gebied gebonden; ze liggen door elkaar verspreid.

Hoewel de cellen vrij dicht aaneen liggen, ziet men toch dikwijls ongekleurde spleetjes en vakjes tusschen de kernen, waardoor het schijnt, dat deze in een ongekleurden hof liggen. Hierdoor geven de naevuscellen meermalen een beeld, zooals ik beschreef voor het epitheel der opperhuid. Het ligt daarom ook voor de hand dat op plaatsen van aanraking de grens tusschen epitheel en naevuscellen niet met stelligheid is te trekken. Deze moeilijkheid doet zich vooral voor aan het randgedeelte der spruiten, aan den omtrek van dwars getroffen spruiten, welke als geïsoleerd liggende epitheelilandjes in het corium zich voordoen, en evenzeer daar, waar de naevuscellen de basaalcellen tusschen de „Zapfen” bereiken. (Zie Fig. 1.) De moeilijkheid wordt nog vergroot door de mogelijkheid, dat in de coupe te midden van epitheel inderdaad naevuscellen kunnen voorkomen. Dit beeld ontstaat door dwarse doorsneden van papillen, opgevuld met naevuscellen, welke reiken tot in het niveau van het epitheel. De bedrieglijke gelijkenis der naevuscellen met de gedegenerende epitheliën maakt een beslissing, of men met de laatste, of met de eerste te midden van epitheel te doen heeft, zeer moeilijk, tenzij men in seriesneden zou trachten na te gaan, of er tusschen deze naevuscellen en die in het corium directe samenhang bestond. Ik heb hieraan mijn tijd niet besteed, daar het vinden van zulk een celsaamhoorigheid toch van ondergeschikte beteekenis is: het brengt ons niet nader tot de oplossing van het genetische vraagstuk. Ik kom hierop in „F. Gevolgtrekkingen” terug.

In de RIBBERT- en VAN GIESON-preparaten ziet men tusschen de naevuscellen grovere en fijnere bindweefselfibrillen liggen.

De diepere lagen der naevuscellen en de lederhuid daar beneden dragen in hoofdzaak het pigment; de laatste bevat hiervan nog meer dan het naevusweefsel zelf.

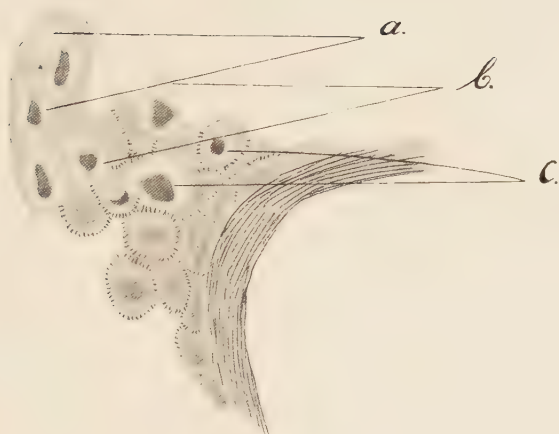


Fig. 1.

Half schematische teekening van naevuscellen waar deze de epitheel laag tusschen twee spruiten in bereiken en waarin veranderde epitheelcellen liggen.

- a.* Naevuscellen in het naevusgebied.
- b.* Cellen in het grensgebied, waarvan niet met zekerheid is uit te maken of het naevuscellen of epitheelcellen zijn.
- c.* Veranderde epitheelcellen.

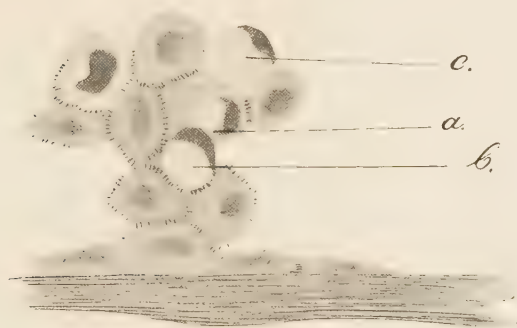


Fig. 2.

Half schematische teekening van een gedeelte opperhuid, waarvan vele stekelcellen in mindere of meerdere mate veranderd zijn. Overigens vertoont de huid, behoudens eenige kleine retentie-cysten van talgklieren, geen bijzonders.

- a.* Beginnende degeneratie; naast de kern een niet-gekleurde holte in het protoplasma.
- b.* Voortgeschreden vacuolisatie; de kern is belangrijk vervormd en donker gekleurd; epitheelbrugjes zijn nog behouden.
- c.* Cel, welke geen kleurend protoplasma meer bezit; de epitheelbrugjes zijn geheel verdwenen.

d. Gepigmenteerde, papillomateuse, kleine tumor, hoogte $\frac{3}{4}$ cM., diameter 1 cM., met breeden steel vastzittend op de buikhuid van het lijk van een 20-jarigen man.

De helft hiervan werd na fixatie in formaline-alcohol, in parafine, de andere helft, na harding in formaline, in celloïdine ingesloten. Van beide stukjes sneed ik serie-coupees ten getale van 50.

Kleurmethodes: haematoxyline en eosine, VAN GIESON, RIBBERT, KROMAYER—BENEKE.

Epidermis. De epidermis volgt onafgebroken het door vertakkingen zeer diep ingesneden, bochtige tumoroppervlak. Aan de vrije oppervlakte heeft het hoornweefsel zijn normale dikte; in de plooien is de afstooting daarvan bemoeilijkt. Deze zijn dan ook meermalen geheel met hoornmassa opgevuld. Ongetwijfeld tengevolge van de aanwezigheid der celmassa in het corium, die ik nader zal beschrijven, heeft de opperhuid hare gewone structuur verloren. De stekellaag is meerendeels atrophisch en van woekering is geen sprake, indien men vergissing met tangentiaal getroffen plooien vermijdt.

Bovendien vertoonen de epitheelcellen in deze preparaten de regressieve veranderingen, die we in a en c beschreven. Ook hier zien we cellen, die een zich donker kleurende onregelmatige kern bezitten, welke ligt in een vacuole in het celprotoplasma, terwijl de grootte der vacuole wisselt, zoodat ze nu eens een smallen ring rondom de kern vormt, waarin deze ook wel excentrisch is gelegen, dan weer de geheele cel beslaat.

Pigment wordt hier en daar in de onderste cellagen gevonden, evenwel in geringe hoeveelheid.

Corium. Tot in den hals van den tumor is het corium opgevuld met naevuscellen. Daar tusschen ziet men strooken van epitheelcellen en hoornparels, hetzij rond, hetzij meer ovaal.

Evenals ik op blz. 23 reeds betoogde over het daar besproken praeparaat, moeten ook hier deze hoornformaties niet als een bijzonder verhoorningsproces van in de diepte gelegen epitheliën worden opgevat. Deze preparaten stellen de genese der hoornproppen bovendien zeer aanschouwelijk voor. Allerlei stadia van afsnoering der naar binnen gestulpte epidermisplooien doen zich voor: nu eens breed samenhangend met de epidermiscellen aan de oppervlakte, dan door een enkele cellenrij daarmee verbonden. Dat de bovenbedoelde epitheelstrooken op dezelfde wijze kunstmatig te voorschijn zijn ge-roepen, spreekt vanzelf.

De naevuscellen zijn voor een gedeelte in grootere en kleinere nesten gelegen, omsloten door bindweefsel; voor een ander deel vormen ze celbundels, die bochtig van de diepte naar het oppervlak verloopden. De gedachte dringt zich op, dat de nesten niets anders zijn dan dwars getroffen strengen. Wanneer men in serie-coupees zulk een celconglomeraat vervolgt, ziet men, dat het zich regelmatig verplaatst, zonder dat het in een groot aantal achtereenvolgende sneden uit het gezichtsveld verdwijnt of belangrijk in grootte wisselt, wat het geval zou moeten zijn, indien de nesten een cellenkogel voorstelden. Dit pleit dan m.i. ook voor de opvatting dat deze nesten niets anders dan dwars getroffen bundels zijn.

De naevuscellen vertoonen in dit praeparaat belangrijke polymorphie. Er zijn er van ronden vorm met heldere, vrij wel ronde kern: het op epitheel gelijkende type; andere, die plat zijn, in het bezit van een donkere spoelvormige kern, en meer tot bindweefselcellen naderen. Dat deze twee hoofdtypen tevens uitersten zijn en de groote meerderheid de overgangen daartusschen vormt, zij slechts terloops opgemerkt.

Wat de localisatie dezer typen aangaat, zijn beide niet aan

bepaalde cutisdeelen gebonden: men ziet in de nabijheid van het epitheel cellen met bindweefselachtige kernen; ver daarvan verwijderd, cellen met epitheliaal karakter.

De naevuscelkernen liggen dikwijls in een ongekleurde holte. Waar dergelijke naevuscellen met chromatine-rijke kern zich aanleggen tegen de epidermis, waarin tal van cellen liggen, wier protoplasma door kleuring niet meer zichtbaar is te maken en gedeeltelijk schijnt te ontbreken en de kernen pyknotisch zijn geworden, daar hebben we ook hier, gelijk in preparaat c, met de moeilijkheid te kampen, dat beide celsoorten niet wel van elkander zijn te onderkennen. Wel liggen bindweefsel-fibrillen als een netwerk tusschen de naevuscellen geweven en wordt daardoor dikwijls de grens verduidelijkt, doch er zijn ook plaatsen, waar we deze fibrillen niet aantreffen en dit specifieke mesodermale kenmerk wordt gemist.

Meermalen zien we „Abtropfung” gelijk UNNA dit beschreef.

Wat het pigment betreft: sommige celbundels zijn in hun geheel gepigmenteerd; in andere ontbreekt het pigment geheel. Buiten deze stelselmatige pigmentatie wordt weinig pigment aangetroffen.

e. Niet promineerende, gepigmenteerde, ronde vlek met een middellijn van 2 mM., weggenomen uit de dijhuid van het lijk van een kind van bijna twee jaar.

Fixatie in alcohol, insluiting in celloïdine. Coupe-dikte 10 micron.

Kleuring: haematoxyline en eosine, VAN GIESON, RIBBERT, WEIGERT.

Epidermis. De opperhuid, welke zonder onderbreking verloopt over de plaats van pigmentatie, vertoont, wat dikte van

het stratum corneum, de eleïdine-laag en het rete Malpighi betreft, normale verhoudingen. De interpapillaire inzinkingen zijn van normale diepte en het epitheel treedt hier, evenmin als elders, in woekering. Sommige epitheelcellen, doch ze zijn verre in de minderheid, zijn gevacuoliseerd, enkele in een zeer ver gevorderd stadium. De meeste dezer veranderde cellen liggen in het bovenste gedeelte van het rete Malpighi tegen de eleïdine-laag aan.

De basaalcellenlaag bevat intra-cellulair gelegen pigment.

Corium. Het corium is zeer los geweven, de fibrillenbundels hebben tal van kleinere en grootere spleten tusschen zich open gelaten. Er is geen reden om te denken aan oedeem van het weefsel. Het is daarom waarschijnlijk, dat de wijdmazigheid als een kunstproduct, ontstaan bij de harding, moet worden opgevat. Wel ziet men tamelijk veel bloedvaten in het stratum papillare, zonder dat hieraan evenwel een bijzondere beteekenis schijnt te moeten worden toegekend.

In de lederhuid ligt een aanzienlijke hoeveelheid pigment, hoofdzakelijk opgehoopt langs de vaatjes, in hetzelfde gebied, waar ook in de epidermis pigment werd gevonden.

Van naevuscellen nergens een spoor.

Eenige, op verschillende wijze getroffen uitloozingsbuisjes van zweetklieren en enkele haar-doorsneden geven geen reden tot nadere opmerkingen.

De verdeeling van het collagene en elastische weefsel is in het pigmentgebied dezelfde als daarbuiten in de normale huid.

f. Blauw-zwart gepigmenteerd, elastisch aanvoelend tumortje ter grootte van een lijnzaadkorrel. Het oppervlak is lichtelijk gegroefd. Met een dunnen steel zat het vast aan de okselhuid van het lijk van een 30-jarigen man.

Alcohol-fixatie en insluiting in celloïdine.

Kleuring: haematoxyline en eosine, RIBBERT, VAN GIESON, WEIGERT.

Epidermis. Het schijnt, zooals men bij zwakkere vergrooting overzichtelijk kan waarnemen, alsof plaatselijk de epidermis is uitgestulpt, waardoor een paddestoelvormig aanhangsel, door een dunnen steel met de overige huid samenhangend, is ontstaan. De opperhuid vertoont, behoudens een levendige papillaire golving, geen afwijking van den normalen bouw.

De basaalcellenlaag en ook dikwijls de hooger gelegen epitheliën herbergen veel pigment.

Corium. Het corium bestaat uit zeer kernrijk bindweefsel, dat den indruk maakt van te prolifereren.

De in den hals opeengedrongen bundels zijn in den eigenlijken, vooruitspringenden tumor lossier gebouwd, doordat zij daar over meer ruimte beschikken.

Er behoeft hier geen twijfel te bestaan of we met kernrijk bindweefsel of met naevuscellen te maken hebben. De lange slanke typische bindweefselkernen laten in het gewone haematoxyline- eosine-preparaat al geen andere beoordeeling toe, doch de VAN GIESON- en RIBBERT-kleuringen laten daarenboven zulk een rijkelijke hoeveelheid fibrillentusschenstof zien, zooals we die in naevusweefsel niet kennen.

Het pigment ligt in de nabijheid der vaatjes in klompjes bijeen. Soms ligt het om een kern, dikwijls ook buiten de cellen.

Elastisch weefsel, noch haren en klieren zijn aanwezig.

g. Langwerpig, niet promineerend, donker gepigmenteerd huidvlekje van 2×1 mM., uit de knieholte van het lijk van een 24-jarigen man.

Fixatie in alcohol; celloïdine insluiting.

Kleuring: haematoxyline en eosine, VAN GIESON, RIBBERT.

Epidermis. De opperhuid vertoont in haren bouw geen onderscheid met die der omgeving. De basale laag en ook enkele der meer peripheer gelegen epidermiscellen zijn gepigmenteerd. De korrels liggen meest opgehoopt in de naar de oppervlakte gekeerde helft der cellen.

De epitheelspruiten vertoonen geen woekering. Hun vorm alleen wijkt af van den gewonen omgekeerden kegelvorm. Enkele bezitten een gaffelvormig uiteinde, wat men ontstaan moet denken uit twee dicht naast elkaar liggende spruiten andere zijn meer zuilvormig met verdikt einde. Deze knotsvormen vindt men ook in de aangrenzende normale huid, zoodat we daarin niet anders dan een variant op de gewone gedaante moeten zien.

Corium. Het corium vertoont, behoudens eenige pigmentcellen nauwelijks iets wat der vermelding waard is. Van de vorming van naevuscellen blijkt niets. De bindweefselkernen in de nabijheid der bloedvaatjes, vooral in de papillen, zijn ronder en lichter gekleurd dan we ze in gewonen toestand kennen, een verschijnsel, dat we elders in normale papillen meermalen kunnen waarnemen en dat waarschijnlijk berust op eenige plaatselijke prikkeling van het weefsel, waarbij de bindweefselcellen met hare kernen dergelijke veranderingen plegen aan te nemen.

Zeer verspreid vinden we hier en daar eenig pigment, doch de hoeveelheid is veel geringer dan in de epidermis.

In het gezichtsveld ligt een enkele doorsnede van een uitloozingsbuisje van een zweetklier; de corresponderende kwabjes ziet men in het subcutane weefsel.

F. GEVOLGTREKKINGEN.

De eerste vraag, waarop ik een antwoord wil trachten te geven is deze: *Zijn de naevuscellen van epitheliale afkomst?*

Nadere analyse van het door mij bewerkte materiaal, geeft mij aanleiding het antwoord hierop te laten luiden: *Waar-schijnlijk niet.*

In geen der vier preparaten *a*, *b*, *c* en *d*, waarin ik naevuscellen vond, heb ik bewijzen kunnen vinden voor de geldigheid der motieven, welke voor de epitheliale afstamming der naevuscellen zijn aangevoerd.

Deze argumenten bestaan in dikwijls waargenomen directe voortzetting van epitheelspruiten in naevuscellen-bundels („Abtropfung”) en overgangsbeelden, welke men gezien heeft tusschen typische epitheliën en naevuscellen („naevogene” cellen, „Bläschenzellen”).

Wat betreft het „Abtropfen”, waarvan UNNA het eerst sprak en de preparaten *a* en *d* schijnbeelden geven, is dit een gevolg van het elkaar rakelings kruisen van bundelsgewijs verlopende naevuscellen eenerzijds en epitheelspruiten anderzijds. Het hangt dan geheel van de wijze van aansnijden af, welk beeld men onder het microscoop zal zien, of b.v. een epitheelspruit met op eenigen afstand in lager niveau een groep van naevuscellen, of een spruit, die zich hierin direct verlengt.

Hieruit volgt onmiddellijk, dat elke waarde, die wel is gehecht aan het in serie-coupees vinden van samenhang tusschen groepjes naevuscellen in het corium en de epidermis-uitloopers, denkbeeldig is. Evenzeer geldt dit (ik had reeds gelegenheid

op blz. 70 daarop te wijzen) voor het aantoonen van verband tusschen naevuscellen, welke intra-epidermaal en zulke, die in de lederhuid gelegen zijn. Het beeld van naevuscellen in de epidermis heeft volkomen dezelfde beteekenis als het onder normale omstandigheden daarin vinden van bindweefsel-eilandjes. Gelijk men, met behulp van serie-snedes, steeds samenhang zou kunnen aantoonen tusschen het geïsoleerde bindweefsel in de opperhuid en dat van het corium, is dit evenzeer mogelijk voor naevuscellen in de epidermis en in de lederhuid, en mag men uit den aard der zaak aan een op die wijze gevonden verband, geen beteekenis voor de afkomst der naevuscellen uit de epidermis toekennen.

Het komt mij voor, dat het aantoonen van volkomen isolement van dergelijke cellen midden in het epitheel veel meer bewijskracht voor een epitheliale genese zou bezitten. Voor zoover mij bekend is, heeft alleen KREIBICH gemeend dit te kunnen vaststellen. In dat geval zou men zich ernstig kunnen afvragen, of er in het epitheel een proces plaats grijpt, waarbij een afwijkend celtype ontstaat.

De cellen, welke KREIBICH geheel geïsoleerd vond, die KROMAYER „Bläschenzellen” en ZAAIJER „naevogene” cellen noemde, die UNNA geen aparten naam gaf, doch ze wel vermeldde en er in hoofdzaak zijn theorie op grondvestte, heb ook ik veelvuldig waargenomen in mijn preparaten *a*, *c* en *d* en uitvoerig beschreven. ZAAIJER ¹⁾ beschouwt deze celverandering als een kunstproduct en niet als praeëxistent. In dit laatste geval zou er z. i. in de holten een vloeistof aanwezig moeten zijn, welke met kleurstoffen neerslagen zou geven, die hij nooit zag. Dit laatste kan ik volkomen bevestigen; de holten zijn steeds ongekleurd. ZAAIJER meent evenwel dat

¹⁾ Dissertatie 1903.

de vraag, of we met een kunstproduct of iets vooraf bestaands te maken hebben, zonder schade terzijde kan worden gesteld, wanneer we in de schrompelingsverschijnselen, hetzij deze dan kunstproducten zijn of niet, slechts zien de uitdrukking van een eigenschap der cel.

Dat dit alles een eigenschap der cel betreft, wordt door mij gaarne toegegeven, doch dat het een celafwijking is, die tot het ontstaan van een naevus moet leiden, meen ik stellig te mogen ontkennen op grond van het feit, dat men deze zelfde epitheelverandering bij gansch andere huidafwijkingen, welke met een naevus zelfs niet uit de verte verwant zijn, zeer dikwijls kan aantreffen; men ziet ze zelfs wel in de epidermis van normale huid. Ik zag de vacuolisatie in de nabijheid van een verbranding, bij een Pagets carcinoom, boven een acuut infiltraat en zeer veelvuldig ook in een gedeelte huid, waarin zich eenige kleine retentie-cysten, uitgaande van talgklieren, bevonden. (Zie Fig. 2.) Wanneer men deze afbeelding vergelijkt met Fig. 1, dan valt de overeenkomst der cellen op. Ook in de cystenhuid ziet men, evenals in de epidermis der naevi, allerlei stadia, waarin de vacuolisatie zich bevindt en waarbij ten slotte de verbindende epitheelbrugjes te loor gaan.

Deze epitheelverandering is derhalve geenszins specifiek voor de opperhuid van een naevus, doch is een zeer veel voorkomend verschijnsel in de epidermis bij tal van huidaandoeningen.

Daar men deze afwijking het meest aantreft in de opperhuid, waaronder zich een op een of andere wijze (naevusweefsel, infiltratie, carcinoom-ontwikkeling enz.) veranderd corium bevindt, zal ze wellicht in verband staan met een stoornis in den voedingstoestand, hoewel daarmede deze epitheelverandering in oogenschijnlijk normale huid nog onverklaard blijft.

Bovendien is moeilijk met deze naevogene-theorie in over-

eenstemming te brengen, dat men in een pigmentvlek bij een jong kind, beschreven onder *e*, deze cellen veel minder ziet, dan in vol ontwikkelde naevi als b.v. *c* en *d*. Het tegendeel zou toch te verwachten zijn.

Dat deze veranderde epitheelcellen in geenerlei verband staan met de ontwikkeling van naevuscellen, hoop ik in het voorgaande voldoende uiteengezet te hebben. Hiermede, en door er op te wijzen, dat de „Abtropfung” als gezichtsbedrog moet worden opgevat, meen ik den voornaamsten grond ontnomen te hebben, waarop UNNA, ZAAIJER, KROMAYER, KREIBICH e. a. hunne meening vestigden.

Ook KROMPECHER motiveerde het ontstaan van zijn „Cubocellularnaevi” op dezelfde wijze, als de zooeven genoemde schrijvers dat deden. Voor de bestrijding daarvan mag ik dus naar het bovenstaande verwijzen.

Tot de onderscheiding van zijn „Basalzellennaevi” komt hij langs *indirecten* weg, door vergelijking met zijn basaalcelcarcinomen. Indien het *directe* bewijs hiervoor, door zichtbare ontwikkeling der naevuscellen uit de basaalcellen, blijkt niet geleverd te kunnen worden, zal ook deze voorstelling van KROMPECHER herzien moeten worden.

Naast deze hoofdmotieven in het betoog tegen de epitheliale genese, zijn er nog verschillende feiten te vermelden, welke met deze theorie klaarblijkelijk in strijd zijn. Ik noem hiervan:

1°. De epitheloïde naevuscellen liggen niet steeds direct onder de epidermis; die, welke een meer bindweefselachtigen vorm hebben verkregen, vindt men evenmin steeds in de diepere lagen (zie de beschrijving van *d*).

2°. De schijn-overgangen vindt men niet alleen op plaatsen van epitheelverdikking, d. z. de interpapillaire epitheelspruiten, doch evenzeer daar, waar het epitheel duidelijk atrophisch is geworden (zie beschrijving van *c*).

3°. Waar de epidermis van een naevus nog eenige teekenen van woekering vertoont in den vorm van vermeerderde spruitenvorming en bovendien „naevogene” cellen bevat, bevinden zich in het corium uitsluitend naevuscellen van het bindweefselachtige, dus van het oudere type (zie beschrijving van *a*).

4°. Fibrillenvorming tusschen de naevuscellen. De fibrillen zie ik in mijn preparaten vooral tusschen de cellen in de celnesten als zulk een fijn regelmatig netwerk verspreid, dat ik volkomen met RIBBERT kan instemmen, waar hij meent, dat deze vezels een product der naevuscellen zelve en niet van praeëxisterende bindweefselcellen zullen zijn. In dit laatste geval zou men veel meer onregelmatige verdeling der fibrillen mogen verwachten.

Door desondanks de epitheliale genese te aanvaarden, zou men zich noodzakelijkerwijze op het standpunt van KROMAYER hebben geplaatst, die een volkomen metaplasie van de eene in de andere celsoort aanneemt. Theoretisch moge dit juist zijn, wanneer men bedenkt dat in embryonalen staat de beide kiembladen zich differentieerden uit één onderling gelijkwaardige celmassa, de blastula, maar het schijnt niet in overeenstemming met de praktijk, welke leert, dat na die differentiatie de specificiteit der weefsels een zoodanige is geworden, dat een omvorming van de eene in de andere soort zelfs onder pathologische omstandigheden niet wordt gezien, indien men althans vasthoudt aan de waarneming van de overgrootte meerderheid der anatomen tegenover enkelingen.

Langs morphologischen weg is men er geenszins in geslaagd de epitheliale afkomst der naevuscellen voor een ieder aannemelijk te maken. En het schijnt mij toe, dat dit feit op zichzelf reeds twijfel moet doen rijzen aan de juistheid der theorie. Niemand aarzelt de ontwikkeling van carcinomen uit het epidermisepitheel aan te nemen, noch die der eicellen uit het kiemeptheel van het ovarium. Waarom laten dan al

die preparaten der talloos onderzochte naevi, discussie over deze kwestie open?

Aan het slot van deze kritiek op de argumenten voor de ectodermale afstamming der naevuscellen, wil ik nog een enkel woord wijden aan de ontdekking van BLOCH, welke ik in het historisch overzicht noemde en die, door middel eener chemische reactie, deze theorie steun schijnt te geven. Ik heb moeite gedaan om deze dopa-kleurstof in mijn bezit te krijgen, doch de oorlogsomstandigheden zijn ongetwijfeld oorzaak geweest, dat het, hoewel uit Zürich afgezonden, niet door mij ontvangen werd. Persoonlijk ben ik dus niet in de gelegenheid geweest de vondsten van BLOCH te kunnen bevestigen. Gesteld, en ik wil daaraan niet twijfelen, dat inderdaad naast het epitheel ook steeds de naevuscellen de dopa-reactie geven, dan lijkt mij toch de conclusie, dat deze derhalve van het epitheel afstammen, niet op voldoende logischen grondslag getrokken. Tot dit besluit zou men m. i. alleen dan mogen komen, indien de dopa-reactie zich *alleen* vertoonde in ectodermaal weefsel. Doch dit is niet het geval. Hoewel het bindweefsel zelf geen bruine verkleuring geeft, zijn er toch verschillende mesodermale elementen, zooals de leucocythen, dwarsgestreept spierweefsel, vermoedelijk ook endotheel van vaatjes, die wel reageeren op de dopa-stof. Voor zoover het de leucocythen betreft, neemt BLOCH aan, dat de phenolase als oxydeerend ferment optreedt. In dwars gestreept spierweefsel en eveneens in endotheel der vaten blijft een positieve indophenol-reactie uit. In dit mesodermale weefsel moet dus dopa-oxydase aanwezig zijn.

Het zijn dus niet uitsluitend de cellen van ectodermale afkomst, welke de dopa-oxydase bevatten en derhalve is de positieve reactie der naevuscellen niet bewijzend voor hun epitheliaal karakter, al vertoont het ongedifferentieerde bindweefsel der cutis de reactie ook niet.

Hoewel BLOCH's ontdekking ons zeer waarschijnlijk een belangrijke schrede heeft vooruitgebracht, voor zoover ons inzicht betreft in de pigmentvorming, kan ze m. i. niet leiden tot oplossing van een genetisch vraagstuk als het onderhavige.

Uit het voorgaande blijkt, dat noch langs morphologischen, noch langs chemischen weg een overtuigend bewijs is geleverd kunnen worden voor de epitheliale afkomst der naevuscellen. Men is dus zeer zeker gerechtigd deze theorie sterk in twijfel te trekken en op de eerstgestelde vraag het antwoord te geven, dat ik in den aanvang reeds vermeldde: *waarschijnlijk niet*.

De tweede vraag, die zich nu laat stellen is de volgende:
Zijn de naevuscellen onontwikkelde chromatophoren?

De door RIBBERT beschreven overgangen tusschen ongepigmenteerde naevuscellen en gepigmenteerde, vol ontwikkelde chromatophoren, niet alleen wat hun graad van pigmentatie, doch ook wat hun vertakten vorm betreft, heb ik tevergeefs gezocht. Dit zou op zichzelf weinig gewicht in de schaal behoeven te leggen, doch tegen RIBBERT's theorie is het volgende, van meer feitelijken aard, in te brengen.

Er zijn naevi, waarvan het corium overvuld ligt met naevuscellen en waartusschen de pigmentcellen slechts spaarzaam worden aangetroffen (zie *d*), terwijl anderzijds de lederhuid dikwijls tal van pigmentcellen herbergt en zich daarin geen enkele naevuscel bevindt (zie b.v. *e*, *f* en *g* en vooral de epheliden).

Dit geeft aanleiding te vragen, waarom nu eens alle elementen hunne jeugdige vormen zouden behouden, terwijl deze elders geheel ontbreken. Het zou meer aan ons gevoel voor logica beantwoorden, indien een meer constante verhouding tusschen beide werd gevonden.

Waar ik zoo dikwijls sterke pigmentatie van epidermis en

cutis zag zonder eenige ontwikkeling van naevuselementen, ben ik veel meer geneigd, deze beide processen als naast elkaar verloopende te beschouwen, in tegenstelling met RIBBERT, die ze in wezen gelijk acht.

Het antwoord, dat ik op de tweede vraag wil geven luidt dus: *We krijgen den indruk dat de naevuscellen niet als onontwikkelde chromatophoren moeten worden opgevat.*

De derde en laatste vraag, die nog beantwoord dient te worden is deze: *Zijn de naevuscellen van het endotheel of van het bindweefsel afkomstig, dus van mesodermalen oorsprong?*

Hoewel we het voor onwaarschijnlijk hebben gehouden, dat de naevuscellen uit de epidermis zouden stammen, zal het blijken, dat we bij een eventueele aanvaarding eener mesodermale genese eveneens op moeilijkheden stuiten.

Ontegengesteldelijk vond ik b.v. in de preparaten *b* en *d* een bundelsgewijs verloop der naevuscellen, wat misschien zou kunnen duiden op een ontwikkeling uit lymphvaatendotheel, daar ik in *b* lymphspleten in dezelfde richting als deze bundels zag verlopen. De aanwezigheid van fibrillen tusschen de cellen pleit niet tegen een endotheloom. Doch overtuigende bewijzen, dat we inderdaad een uit endotheel zich ontwikkelende cel-massa voor ons hebben, heb ik nergens kunnen vinden en zijn voor zoover ik weet ook door anderen, behalve LÖWENBACH, die in serie-snedes meende te kunnen waarnemen, dat bloedvaten met dunnen wand op enkele plaatsen geen adventitia meer bezaten en dat daar het woekerende endotheel in verband stond met naevuscelgroepen ¹⁾, niet gevonden.

Hoewel toegegeven moet worden, dat in gewone gevallen de diagnose „endothelioma” dikwijls niet anders is dan een

¹⁾ Zie dissertatie van ZAAIJER blz. 29.

waarschijnlijkheidsdiagnose, mogen we toch, al doet de vorm der cellen en kernen van het naevusweefsel en hunne rangschikking dikwijls denken aan die van de elementen uit een endotheloom, in een principieele kwestie als deze niet verder gaan, dan de *mogelijkheid* te veronderstellen dat het zoo zou *kunnen* zijn.

Is het dan waarschijnlijker dat de naevuscellen zich ontwikkelen uit het praeëxistente bindweefsel?

Als producten van bindweefselwoekering kennen we het fibroom, granulatieweefsel, sarcoom. Het celtype dezer weefsels kunnen we in de naevi wel terugvinden. Naevi, bestaande uit protoplasma-arme cellen met veel tusschenstof en donker gekleurde kernen, doen denken aan een kernrijk fibroom; de naevuscellen met lichter kern en weinig tusschenstof gelijken op de bindweefselcellen uit granulatieweefsel. Er schijnt dus inderdaad gelijkenis, welke er op wijst dat de naevuscellen als veranderde bindweefselementen zijn te beschouwen. We blijven dan echter staan voor het onbegrepen feit, welke reden er wel mag zijn, dat het bindweefsel van nog jong type, hetgeen we in granulatieweefsel en groeiende fibromen als van zeer tijdelijken aard kennen, daar het overgaat in schrompeling en fibrillenvorming, in de naevi blijkbaar zoo langen tijd stationnair kan blijven, zonder spoedig vergrooting van den tumor te geven en zonder dat belangrijke bloedvaatontwikkeling duidt op een actief groeiend weefsel.

Daar de afkomst der naevuscellen uit het epitheel onwaarschijnlijk werd geacht en de afstamming uit endotheel, al mogen hiervoor ook eenige motieven zijn te vinden, tot heden niet overtuigend kon worden aangetoond, moeten we bij uitsluiting wel komen tot de veronderstelling, dat het praeëxistente bindweefsel de moederstof is. Waar deze meening tevens een redelijke verklaring kan geven voor het ontstaan der beide

celtypen, komt het mij voor, dat we deze opvatting over de genese als de meest waarschijnlijke moeten huldigen.

Wat het raadselachtige probleem van rust in het naevusweefsel betreft, hiervoor worden we evenzeer geplaatst, indien we in de naevi endotheliomen zien, of ze voor epitheliaal houden.

Het antwoord op de derde vraag moet dus luiden: *Het ligt het meest voor de hand, om de naevuscellen van het bindweefsel afkomstig te beschouwen*, terwijl daaraan de restrictie moet worden toegevoegd, dat hiermede geenszins een antwoord is gegeven op tal van vragen, die aangaande het karakter van het naevusweefsel, speciaal wat de inactiviteit daarvan betreft, kunnen worden gesteld.

Het blijft zich op eigenaardige wijze onderscheiden van alle andere van bindweefsel afkomstige weefsels en er bestaat dus alleszins reden voor, om het onder een afzonderlijk nummer in het hoofdstuk der tumoren te behandelen.

EIND-BESCHOUWINGEN.

In het eerste hoofdstuk ben ik aan het slot tot de conclusie gekomen, dat *acanthosis nigricans* en de *naevi lineares* in hoofdzaak dezelfde kenmerken bezitten en heb ik mij de vraag voorgelegd, of de *naevi lineares* in de rij der *naevi* moeten worden gehandhaafd, terwijl deze groep in dit geval een vertegenwoordiger in „*acanthosis nigricans*” meer zou moeten omvatten, of dat ze uit het *naevuscomplex* moeten worden verwijderd en gevoegd bij de *ichthyosis* en aanverwante ziekten, waartoe *acanthosis nigricans* tot dusver wordt gerekend.

Het antwoord op die vraag kon ik pas geven na nadere studie van de *Ichthyosis*groep en de *naevi*. Wat de eerste groep betrof, is bij de differentiaal diagnostiek reeds gebleken, dat er voldoende reden is, *acanthosis nigricans* en derhalve ook de lineaire *naevi* als daartoe behoorende te beschouwen.

In het tweede hoofdstuk, A. „Algemeene beschouwingen” achtten we het *naevuscomplex* te verward en van te heterogenen aard om dit in dien vorm te behouden. In hetzelfde hoofdstuk onder F. „Gevolgtrekkingen” is het gebleken, dat op de in den aanvang gestelde vraag, of er wellicht een *naevus*groep was samen te stellen, die een zelfstandige plaats in de indeeling der ziekten kon innemen, bevestigend kon worden beantwoord.

Het kenmerk der aldus beperkte groep werd gevonden in de naevuscellen.

Alle ontwikkelingsanomalieën, die tot dusverre tot de naevi werden gerekend en waarvan blijkt dat ze geen naevuscellen bevatten, moeten dus worden geëlimineerd en geclassificeerd in die rubrieken, waartoe ze krachtens hun histologischen bouw behooren.

Is langs uitsluitend *klinischen* weg deze scheiding te beoordeelen?

Hierop moet een ontkennend antwoord worden gegeven. Ik onderzocht verschillende lichtere en donkere pigmentvlekken van de huid, van welke soort ik er twee onder *e* en *g* vermeldde en bovendien nog het gesteelde tumortje, dat ik onder *f* beschreef. In geen van deze preparaten waren naevuscellen aanwezig, terwijl de vlekjes, histologisch gelijk aan epheliden, in geen deele waren te onderscheiden van andere (b.v. *a*), waarin zeer vele naevuscellen lagen. Ook het tumortje *f* zou men klinisch niet hebben kunnen onderkennen van een gesteelden naevus, terwijl het een gepigmenteerd fibroompje bleek te zijn.

Waar dus eenerzijds klinisch nièt met zekerheid kan worden uitgemaakt of bepaalde pigmentvlekken en weekere tumortjes tot de naevi moeten worden gerekend en we ons tot een *waarschijnlijkheidsdiagnose* dienen te bepalen met deze bijvoeging, dat *alleen het microscopisch onderzoek diagnostische zekerheid kan geven*, daar zijn anderzijds vele der vroegere naevi wèl met stelligheid uit de aldus geconstitueerde naevusgroep *uit te sluiten*. Ik bedoel hiermede o.a. vaatnaevi, lymphangiomen, adenomata sebacea et sudoripara, seborrhoïsche wratten, epheliden, harde naevi en ten slotte ook de naevi lineares.

Zooals we in het eerste hoofdstuk onder D hebben gezien, vertoonen deze laatste in den regel verdikking van de stekellaag, terwijl ook woekeringen der huidklieren daarbij zijn vermeld.

Waar de naevi lineares dus niet passen in het nieuwe kader der naevi, moet hun een plaats naast acanthosis nigricans in de ziektenrij der Ichthyosisgroep worden ingeruimd en blijft acanthosis nigricans zelve hierin gehandhaafd.

Dat in den naam „naevus linearis” het gedeelte „naevus” dient te worden vervangen spreekt vanzelf. Ik zou willen voorstellen den naam te veranderen in „acanthosis linearis” waarmee tevens de verwantschap tot acanthosis nigricans wordt aangegeven.

STELLINGEN.

I.

Acanthosis nigricans is een huidziekte, welke met de z.g.n. naevi lineares zeer na verwant is.

II.

De naevuscellen zijn niet van epithelialen oorsprong.

III.

Het woord naevus is niet gelukkig gekozen als benaming voor een groep van huidziekten.

IV.

Urticaria is een angio-neurotisch verschijnsel.

V.

De tonus in de dwarsgestreepte spieren wordt onderhouden door prikkels, welke verloop in vezels van het autonome zenuwstelsel.

VI.

De ontwikkeling der tanden en kiezen in de bovenkaak is een factor, welke van invloed is op de vorming der neusholte.

—

VII.

De spectroscopische reacties zijn voor het opsporen van bloed in de ontlasting betrouwbaarder dan de kleurreacties.

VIII.

Er bestaat verband tusschen de prostaat-hypertrophie en inwendige secretie der testikels.

IX.

Morphine moet als een directe prikkel voor het parasym-pathische zenuwstelsel worden opgevat.

X.

Het verdient aanbeveling bij een gastro-entero-anastomose den pylorus te sluiten.

XI.

Het opsporen van typhusbacillen-dragers is voor de typhusbestrijding weinig vruchtdragend zoolang geen wettelijke bepalingen bestaan, volgens welke deze personen onschadelijk gemaakt kunnen worden.

XII.

Het feit, dat bij de geboorte van een dood kind, dit zoo zelden rigor mortis vertoont, zal dikwijls samenhangen met de manipulaties, waaraan het tijdens den partus is blootgesteld geweest.



№ 1.





№. II.





№. III.



